

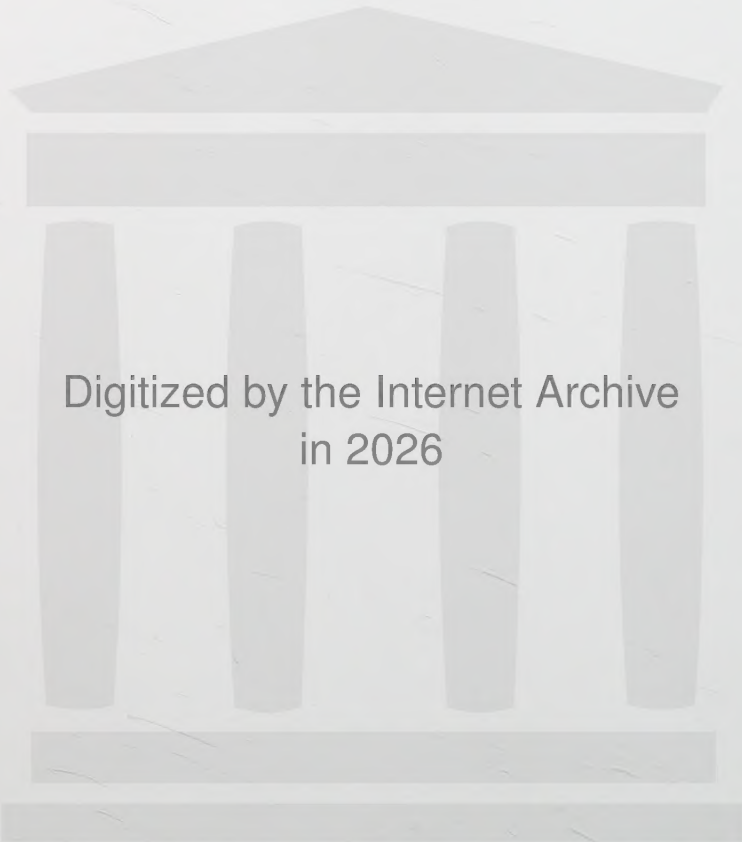
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGSDAUER DES NEUEN LOKAL-  
ANAESTHETIKUMS HOE 40 045 IM VERGLEICH ZU PROCAIN.

Wulf - Rüdiger Roßocha

1974  
—







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552610\\_0037](https://archive.org/details/IA41552610_0037)

Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
Chefarzt Prof. Dr. H. Nolte  
des Zweckverbandes Stadt- und Kreiskrankenhaus  
Minden / Westfalen

---

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGSDAUER DES NEUEN LOKAL-  
ANAESTHETIKUMS HOE 40 045 IM VERGLEICH ZU PROCAIN.

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von  
Wulf - Rüdiger Roßocha  
aus Hohenstein

Mainz 1974

Fachbereichs-Dekan : Prof. Dr. R. Wolf

Referent : Prof. Dr. H. Nolte

Korreferent : Prof. Dr. R. Frey

Tag der mündlichen

Prüfung : 12. Juni 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I · RUF 0 61 32 / 57 11

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                            | Seite |
|------------------------------------------------------------|-------|
| A. Zweck der Arbeit .....                                  | 1     |
| B. Material und Methoden .....                             | 3     |
| I.    Medikamente                                          |       |
| II.   Untersuchungstechnik                                 |       |
| III.  Meßverfahren und Geräte                              |       |
| C. Versuchsplan und statistische Methoden .....            | 16    |
| D. Versuchsergebnisse und statistische<br>Auswertung ..... | 22    |
| E. Diskussion .....                                        | 26    |
| F. Zusammenfassung .....                                   | 30    |
| G. Literaturverzeichnis .....                              | 32    |
| H. Tabellen und Abbildungen .....                          | 38    |
| I.  Anhang .....                                           | 74    |



A. ZWECK DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung einer neuen lokalanaesthetisch wirksamen Substanz aus der Thiophenreihe, die unter der Bezeichnung Hoe 40 045 in der klinischen Prüfung steht, untersucht werden. Die Fragestellung bezieht sich auf die Wirkungsdauer von Hoe 40 045 nach Blockade eines peripheren Nerven. Verglichen wird mit der Wirkungsdauer von Procain<sup>+</sup> dessen Eigenschaften von ADRIANI ( 1 ) und BONICA ( 4 ) als Vergleichsstandard bei der Beurteilung eines Lokalanaesthetikums dienen.

Die große Anzahl bisher synthetisierter Lokalanaesthetika erklärt sich einerseits aus den Vorteilen regionaler Anaesthesiemethoden ( 14, 15, 17, 16, 3, 34 ), andererseits durch die zahlreichen pharmakologischen Forderungen an Substanzen dieser Art.

Die pharmakologische Hauptforderung an ein Lokalanaesthetikum ist die Reversibilität der Anaesthesie ohne Hinterlassung von Nervenläsionen ( BONICA 5 ). Weiter muß ein klinisch brauchbares Lokalanaesthetikum folgende Eigenschaften aufweisen ( BONICA 5, BÜCHI u. PERLIA 8, LUND 30, RITCHIE 39 ) :

---

+ Procain = Novocain ® ,

Hersteller: Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt / Main

1. Es muß eine genügend rasch einsetzende und ausreichend lang dauernde, vollständige Analgesie erzeugen.
2. Es soll eine möglichst geringe allgemeine und lokale Toxizität haben, Resorptionsgeschwindigkeit und -ausmaß sollen möglichst gering sein.
3. Die Substanz muß eine genügende chemische Stabilität haben, damit am Applikationsort kein zu rascher chemischer Abbau stattfindet.
4. Die Substanz soll bei der Injektion keine Schmerzen verursachen.

Zusätzlich bestehen eine Reihe von Anforderungen hinsichtlich Wasserlöslichkeit, Reaktion, Sterilisationsmöglichkeiten und chemischer Verträglichkeit mit gefäßverengenden Stoffen.

Vornehmlich die Forderung nach möglichst geringer allgemeiner Toxizität bei großer anaesthetischer Potenz, also möglichst großer therapeutischer Breite, beschäftigt die pharmakologische Forschung. Eine Zunahme der Wirksamkeit mußte bisher stets mit einer entsprechenden Zunahme der Toxizität erkaufte werden ( BONICA 5, GRAVENSTEIN 19, DE JONG 22 ). Diese Tatsache allein rechtfertigt die Entwicklung neuer lokalanaesthetisch wirksamer Substanzen.

## B. MATERIAL UND METHODEN

### I. MEDIKAMENTE

#### a. Chemie und Pharmakologie von Hoe 40 045.

Hoe 40 045 entstammt der Thiophenreihe, seine Strukturformel ist in Abb. 1 dargestellt.

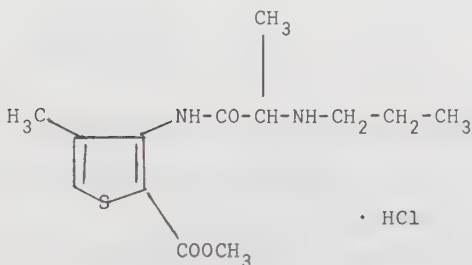


Abb. 1: Hoe 40 045

-3-n-propylamino-*d*-propionylamino-2-carbomethoxy-4-methylthiophen-hydrochlorid.

Synthetisiert wurde es in den klinischen Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst. Es handelt sich um ein 3-n-propylamino-*d*-propionylamino-2-carbomethoxy-4-methylthiophen-hydrochlorid. Im Gegensatz zu Procain und seinen Derivaten - Lokalanaesthetika vom Estertyp ( R-COO-R ) - ist Hoe 40 045 wie viele moderne Lokalanaesthetika vom Amidtyp ( R-N-CO-R ). Mit einem sekundären Amin, einem polaren Carboxyl - Sauerstoff, einem hydrophilen und einem

lipophilen Rest sind die chemischen Charakteristika einer lokalanaesthetisch wirksamen Substanz vorhanden ( KILLIAN 24, KUSCHINSKI 28, DE JONG 22). Als möglichen lipophilen, heterocyclischen Rest eines Lokalanaesthetikums erwähnt KILLIAN ( 24 ) den Thiophenring.

Der Schmelzpunkt der Substanz liegt zwischen 175 und 176°C. Sie ist in Alkohol und zu 20% in Wasser löslich. In wässriger Lösung ist sie hitzesterilisierbar und läßt sich mit Vasokonstringentien mischen.

RIPPEL und MUSCHAWECK ( 28 ) wiesen die lokalanaesthetische Wirkung im Tier- und Selbstversuch nach. Die lokale Verträglichkeit ist gut. Untersuchungen über die Methämoglobinbildung nach Applikation von 20, 40 und 60 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal ergaben bei Katzen nach Lidocain und Hoe 40 045 keine Methämoglobinbildung, während Prilocain bei allen oben angegebenen Dosierungen eine deutliche Methämoglobinbildung hervorrief.

Toxikologische Untersuchungen ergaben eine intravenöse LD 50 bei der Maus von 37 mg/kg. Im Vergleich mit anderen Lokalanaesthetika zeigt sich, daß Hoe 40 045 unter gleichen Versuchsbedingungen in der Toxizität geringer als Butacetoluid ( 33,1 mg/kg ) und Lidocain ( 28,6 mg/kg ) und größer als Prilocain ( 50,0 mg/kg ) und Procain ( 56,0 mg/kg ) ist. Bei Zusatz von Adrenalin läßt sich wie bei allen Lokalanaesthetika eine deutliche Zunahme der Toxizität bei i.v.-Applikation feststellen. Die subchronische Toxizität ist gering. Nach täglicher Verabreichung von 5 und 10 mg/kg

Körpergewicht i.v. und 25 bzw. 50 mg/kg i.m. Über 30 Tage ergaben sich bei Hunden keine pathologischen Labor- oder Organbefunde.

Untersuchungen über die Verminderung der Kontraktionskraft des Herzens in der Versuchsanordnung nach LANGENDORF ( 29 ) am isolierten Meerschweinchenherzen ergaben eine deutliche Verringerung nach Perfusion mit Hoe 40 045 ebenso wie nach Procain, Butacetoluid und Lidocain in Konzentrationen von 0,01 bis 0,00005%. Eine Dosiswirkungsbeziehung ( STEWART et al. 41 ) war aus den Untersuchungen nicht zu entnehmen.

Wie andere Lokalanaesthetika ist Hoe 40 045 ein Krampfgift. Die krampferzeugende Wirkung und ihre Hemmung durch verschiedene Medikamente wurden untersucht. Hierbei zeigte sich, daß Coffein, Cosaldon, Propanidid, sowie Hexobarbital, Phenobarbital und Thiopental statistisch signifikante Hemmungswirkungen besitzen.

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Hoe 40 045 aus dem Blut ist etwas geringer als die von Procain und Butacetoluid, etwa gleich der von Oxyprocain und etwas rascher als die von Lidocain.

Chemische und radiochemische Untersuchungen über den Stoffwechsel ergaben bisher zwei Abbauprodukte, deren Identifizierung noch nicht gelang. Ihr vermehrtes Auftreten bei Versuchen mit Organhomogenaten in Mikrosomenfraktionen aus der Leber von Ratten, Meerschweinchen und Hunden lassen einen

Abbau in der Leber vermuten. Eine Esterhydrolyse im Serum war nicht nachweisbar. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, endgültige Aussagen können daher noch nicht gemacht werden (MUSCHAWECK 35 ).

## b. Chemie und Pharmakologie von Procain.

Einhorn synthetisierte 1904 Procain und führte es als Lokalanaesthetikum ein. Es ist ein p-Aminobenzoesäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylester, dessen Strukturformel in Abb. 2 dargestellt ist

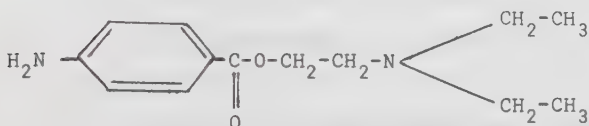


Abb. 2 : Procain

p-Aminobenzoesäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylester

Die Base hat ihren Schmelzpunkt bei 59 bis 61°C, das Hydrochlorid bei 153 bis 156°C. Die Substanz besteht aus kleinen farb- und geruchlosen Kristallen, die gut löslich in Wasser, schwer löslich in Glycerin und Alkohol sind. Procain kann bei einem pH von ca. 3 ohne Eintritt von Hydrolyse sterilisiert werden ( MÖLLER 32 ). Offene Aufbewahrung unter Luftzutritt zieht Zersetzung unter langsamer Verfärbung der Lösung nach sich.

Die Toxizität von Procain beträgt nur ein Viertel derjenigen von Cocain. Nach parenteraler Verabreichung wird es relativ rasch resorbiert und hydrolytisch in die nicht toxischen Substanzen Paraaminobenzoesäure und Dimethylaminoäthanol - das einen vasodilatatorischen Effekt hat - gespalten.

Die schnelle hydrolytische Spaltung wird durch die ubiquitäre Plasmacholinesterase ( Pseudocholinesterase ) bewirkt ( WOOD - SMITH 43 ), der am wenigsten spezifischen Esterase des Blutes ( GOEDDE 18 ).

Procaïn hemmt die Erregbarkeit des Herzmuskels durch Verlangsamung der Überleitungszeit und Verminderung der Irritabilität ähnlich wie Chinidin ( WOOD - SMITH 43 ).

Die durch den raschen Abbau bedingte kurze Wirkungszeit macht Procaïn ungeeignet zur Oberflächenanaesthesia, da ein Mißverhältnis zwischen Diffusions- und Abbaugeschwindigkeit besteht ( KUSCHINSKI 28 ). Zur Infiltrations- und Leitungsanaesthesia ist es geeignet, wobei es jedoch in der Regel mit einem Vasokonstriktor versetzt wird. Wie eingangs erwähnt, dienen seine Eigenschaften als Vergleichsmaßstab für andere Lokalanaesthetika.

#### c. Adrenalin als Vasokonstriktor-Zusatz bei Lokalanaesthetika.

Die Wirkungsdauer eines Lokalanaesthetikums ist proportional der Zeit, während der es in direktem Kontakt mit dem Nervengewebe steht ( RITCHIE et al. 39 ). Durch Zusatz eines Vasokonstriktors erzeugte Vasokonstriktion bewirkt einen verlangsamten Abtransport des Lokalanaesthetikums vom Applikationsort. Hieraus resultiert eine längere Wirkungszeit. Außerdem vermindert sich die Toxizität, da bei langsamem Abtransport eine niedrigere

Blutkonzentration entsteht als bei schnellem Abtransport der gleichen Menge. Ein weiterer Vorteil ist die Verringerung der Blutungsneigung bei Eingriffen in Infiltrations-anaesthesie ( KILLIAN 24 ). Von den zahlreichen bisher erprobten Vasokonstringentien werden Katecholamine wie Noradrenalin und besonders Adrenalin in der Klinik am häufigsten angewandt, da es bei Verwendung in kleinen Mengen z.B. in einer Konzentration 1 : 200 000 bei Einhaltung der empfohlenen Höchstdosis von 0,25 mg pro dosi ( KUSCHINSKY 28 ), bislang den geringsten Blutdruckanstieg bewirkte ( MOORE 33 ) und die Absorption des Lokal-anaesthetikums am stärksten verlangsamte ( DHUNER et al. 9 ).

Wie schon erwähnt, wird die Toxizität aller Lokal-anaesthetika durch den Adrenalinzusatz bei versehentlicher intravenöser Injektion erheblich gesteigert. Betroffen wird vornehmlich das cardiovasculäre System, da Adrenalin am Herzen eine Beschleunigung des Rhythmus, der Reizfolge und eine Erhöhung des Schlagvolumens bewirkt. Es besteht die Gefahr der heterotopen Reizbildung bis hin zum Kammerflimmern ( KILLIAN 24 ). Besonders ausgeprägt ist diese Gefahr bei Kombination mit halogenisierten Allgemein-anaesthetika wie Halothan oder Trichloräthylen ( KUSCHINSKY 28 ).

Diese Nachteile hat nach bisherigen Erfahrungen  
POR 8<sup>+</sup>, ein Ornithin-Vasopressin entsprechend anderen

---

<sup>+</sup> Hersteller: Sandoz AG, Basel

Vasopressinabkömmlingen nicht ( KLINGENSTRÖM et al. 26, HÜGIN 20 ). Da im Gegensatz zu Adrenalin Vasopressine keine Erhöhung des lokalen Sauerstoffverbrauchs mit allen daraus resultierenden Folgen wie lokale Acidose und Nekroseneigung bewirken ( KLINGENSTRÖM 25 ), und POR 8 die Wirkungsdauer von Lokalanaesthetika zumindest ebenso verlängert wie Adrenalin, erscheint es geeignet, Adrenalin als Vasokonstriktorzusatz zu verdrängen ( HÜTHWOHL 21, DUDECK 13, DIEMATH 10 ).

## II. UNTERSUCHUNGSTECHNIK

1961 empfahlen ALBERT und LÖFSTRÖM ( 2 ) zur objektiven Beurteilung der Wirkung von Lokalanaesthetika - auf deren Schwierigkeit besonders BONICA ( 5 ) hingewiesen hat - die bilaterale Ulnarisblockade am Ellenbogen. In der vorliegenden Arbeit wurde nach der von NOLTE et al. ( 37 ) angegebenen Methode der bilateralen Ulnarisblockade am Handgelenk verfahren.

Dementsprechend wurde nach zweimaliger Desinfektion des volaren Handgelenkgebietes mit 70%-igem Äthylalkohol am medialen Rand der Sehne des M. flexor carpi ulnaris mit einer feinen Kanüle unter sterilen Kautelen ca. 1 cm proximal des Os pisiforme in die Tiefe gegangen. Die Angabe von Paraesthesien an der ulnaren Handkante und im Kleinfinger zeigte an, daß die Kanülenspitze den N. ulnaris erreicht hatte. Nach Aspiration in zwei Ebenen zum sicheren Ausschluß einer intravasalen Lage der Kanülenspitze wurden 2 ml des jeweiligen Medikamentes injiziert. Durch dieses Vorgehen wurde sichergestellt, daß das Medikament unmittelbar an den Nerven gelangte. Sämtliche Blockaden wurden vom Untersucher angelegt.

## III. MESSVERFAHREN UND GERÄTE

Die Wirkungsdauer der Lokalanaesthetika wurde isoliert für die drei Anteile des N. ulnaris - vegetative, motorische und sensible Fasern - bestimmt. Der Effekt auf die

vegetativen Fasern wurde durch Messung der Hauttemperatur erfaßt. Die Blockade der motorischen Fasern wurde durch Bestimmung der Kraftminderung und die Blockade der sensiblen Fasern durch Testung der Schmerzempfindung meßbar gemacht.

Nach Bestimmung der Ausgangswerte wurde die Blockade beider Nn. ulnares durch geführt. Vom Ende der Injektion an gerechnet wurde während der Latenzzeit alle zwei Minuten, während der Vollwirkungszeit alle 15 Minuten und mit Beginn der Regressionszeit wieder alle 2 Minuten gemessen, bis die Ausgangswerte wieder erreicht waren, bzw. keine Wirkung mehr feststellbar war.

BLOCKIERUNG DER VEGETATIVEN FASERN bewirkt eine Vasodilatation im Ausbreitungsgebiet des entsprechenden Nerven, was ein Ansteigen der Hauttemperatur zur Folge hat. Die Ausgangstemperaturen wurden nach mindestens halbstündigem Aufenthalt der Versuchsperson im Untersuchungsraum bestimmt. Während der Versuche durfte sie den Raum nicht verlassen ( 5 ), nicht rauchen, essen oder trinken. Die Raumtemperatur wurde ständig kontrolliert und weitgehend konstant gehalten.

Die Versuchsanordnung ist in Abb. 3 dargestellt. Gemessen wurde mit einem eichbaren Elektrothermometer<sup>+</sup>, das nach dem Thermoelementprinzip arbeitet und eine Meßgenauigkeit von  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  aufweist. Die Meßelektrode wurde an der volaren Fläche des Kleinfingerendgliedes aufgesetzt, der Vergleich erfolgte an entsprechender Stelle des Zeigefingerendgliedes.

---

<sup>+</sup> Elektrisches Universal-Thermometer TE3,  
Hersteller: Elektrolaboratoriet Ellab A/S, Kopenhagen

Vom Injektionsende bis zum Auftreten einer Temperaturdifferenz von mindestens  $1,5^{\circ}\text{C}$  zwischen beiden Meßstellen wurde die Latenzzeit gerechnet. Während der Vollwirkzeit pendelte sich die Temperatur im blockierten Gebiet auf eine gewisse Höhe ein, der Beginn des Temperaturabfalles von diesem hohen Temperaturpegel wurde mit dem Beginn der Regressionszeit gleichgesetzt. Die Messung wurde beendet, wenn die Temperaturdifferenz geringer als  $1,5^{\circ}\text{C}$  war.

BLOCKIERUNG DER MOTORISCHEN FASERN bewirkte eine Aufhebung der Muskelfunktion im Versorgungsgebiet des betreffenden Nerven, hier also der Muskeln des Kleinfingerballens, sowie der Mm. interossei und der ulnaren Mm. lumbricales (SOBOTTA 40), so daß die Abduktions- und Adduktionsmöglichkeit des Kleinfingers aufgehoben wird. Geprüft wurde die Abnahme der Adduktionskraft des Kleinfingers mit der in Abb. 4 dargestellten Versuchsanordnung. Zwischen 4. und 5. Finger wurde ein kleiner länglicher Ballon gelegt, dessen Innendruck über ein angeschlossenes Manometer<sup>+</sup> gemessen werden konnte. Bei Adduktion des Kleinfingers erhöhte sich der durch leichtes Aufblasen auf 20 cm  $\text{H}_2\text{O}$  konstant gehaltene Innendruck um einen bestimmten Betrag, im Mittel um 25 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Diese Druckerhöhung als Ausdruck der Muskelkraft verringerte sich nach der Blockade zunächst, um dann ganz auszubleiben. Um sicherzustellen, daß nur die Adduktionskraft der zu blockierenden Muskelgruppe eingesetzt wurde, mußten Unterarm und Hand mit der radialen Seite aufgelegt und die Finger 2 bis 4 aneinandergedrückt werden. Der Ausgangswert wurde erst dann bestimmt, wenn die Versuchsperson bei völlig ruhig liegendem

---

+ Sonderanfertigung Drägerwerke, Lübeck

Arm eine reine Adduktion des 5. Fingers ohne z.B. eine zusätzliche Flexion ausführen konnte.

Gemessen wurde auch hier in der Latenzzeit alle zwei Minuten, in der Vollwirkzeit, d.h. wenn die Adduktionskraft gleich Null war, alle 15 Minuten. Mit beginnender Regression, also nach Registrierung der ersten wieder meßbaren Kraftentfaltung, wurde erneut alle zwei Minuten gemessen, bis der Ausgangswert wieder erreicht war.

DIE PRÜFUNG DER ANALGESIE wurde mit dem Algesiometer nach KALTENBACH ( 23 ) durchgeführt, bei dem eine Nadel mit in 7 Stufen einstellbarer Federkraft auf die Teststelle drückt ( Abb. 5 ). Stufe 7 - die stärkste Stufe - entspricht einem Druck von  $2670 \text{ g/mm}^2$ . Übt der Untersucher einen stärkeren als der eingestellten Stufe entsprechenden Druck aus, schiebt sich die Nadelspitze in ihre Umhüllung zurück, d.h., der eingestellte Druck ist ein absoluter, vom Untersucher unabhängiger Wert. Damit erhält man Schmerzempfindungsstufen exakt vergleichbarer Art, im Gegensatz zu einfachen "pin prick"-Methoden. Als Ausgangswert wurde für den 5. und 2. Finger an der volaren Fläche des Endgliedes die höchste Stufe ermittelt, die von der Versuchsperson als nicht schmerzhaft empfunden wurde, zumeist die Stufe 3. Nach der Blockade wurde in 2-minütigem Abstand getestet, bis Stufe 7 als nicht mehr schmerzhaft empfunden wurde, die Vollwirkzeit also eingetreten war. Die nächsten Testungen erfolgten dann in 15-minütigen Abständen, bis die ersten Schmerzempfindungen auftraten. Jetzt, mit beginnender Regressionszeit, wurde unter Reduzierung der Reizstufen wieder in

2-minütigem Abstand getestet, bis die ursprüngliche Schmerzempfindlichkeit wieder zu verzeichnen war.

## C. VERSUCHSPLAN UND STATISTISCHE METHODEN

Die Wirkungsdauer von Hoe 40 045 ohne und mit Adrenalin-zusatz sollte experimentell durch Blockade des N. ulnaris am Handgelenk geprüft werden. Zum Vergleich wurde das in seiner Wirkung bekannte Procain ohne und mit Adrenalinzusatz herangezogen. Es mußten demnach vier Medikamentenkombinationen geprüft werden. Die Untersuchungen wurden entsprechend den Bedingungen des doppelten Blindversuches durchgeführt, weder Untersucher noch Proband wußten, welches Präparat appliziert wurde. Beide Präparate lagen in einer 2%-igen Lösung vor, jeweils ohne und mit Adrenalinzusatz 1 : 50 000, einer in der Zahnheilkunde gebräuchlichen Konzentration. Pro Blockade wurden 2 ml der entsprechenden Lösung injiziert.

Insgesamt wurden 48 Ulnarisblockaden an 6 männlichen und 6 weiblichen gesunden freiwilligen Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 23,25 Jahren ( 17 bis 32 J. ) durchgeführt, so daß eine eventuell geschlechtsbedingte Variabilität erfaßt werden konnte. Die Durchführung der Versuche nach Maßgabe eines Versuchsplanes sollte die Streuungsfaktoren möglichst gering halten. Zur Ausschaltung möglicher gegenseitiger Beeinflussungen wurden die Mittel in immer anderen Kombinationen gegeben. Jede Versuchsperson erhielt jedes der 4 Präparate einmal appliziert, so daß 2 Versuchstage notwendig waren. Der Abstand der beiden Versuchstage jeder Versuchsperson betrug mindestens 10 Tage. Der Versuchsplan, der Körperseite und Reihenfolge der Medikamentenkombinationen festlegte,

sah folgendermaßen aus:

| Versuchsperson | 1. Versuch |     | 2. Versuch |     |
|----------------|------------|-----|------------|-----|
|                | li.        | re. | li.        | re. |
| I              | A          | B   | C          | D   |
| II             | C          | A   | D          | B   |
| III            | B          | D   | A          | C   |
| IV             | D          | C   | B          | A   |
| V              | A          | D   | C          | B   |
| VI             | B          | C   | D          | A   |

A = Procain    B = Hoe 40 045    C = Procain mit Adrenalin

D = Hoe 40 045 mit Adrenalin

Dieser Versuchsplan wurde für die männliche und die weibliche Gruppe angewandt.

Bei jeder Blockade wurden 9 Variable gemessen:

Latenzzeit, Vollwirkzeit und Regressionszeit für Hauttemperaturerhöhung, Ausfall der Motorik und Analgesie.

Für die statistische Auswertung wurden für die 9 Variablen und die 4 Medikamentkombinationen Mittelwerte und Standardabweichungen nach folgenden Formeln berechnet:

$$(1) \quad \text{Mittelwert} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Mit  $n$  = Zahl der Fälle

$x_i$  = i-ter Meßwert

(2) Standardabweichung  $s = \sqrt{s^2}$

$$\text{mit } s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

$$= \frac{1}{n-1} \left[ \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \cdot \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2 \right]$$

(3) Standardabweichung des Mittelwertes

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde beurteilt, ob sich die beobachteten Mittelwerte überzufällig voneinander unterscheiden. Gleichzeitig kann im varianzanalytischen Modell die Wirkung mehrerer Einflußgrößen auf das Zustandekommen der Meßergebnisse untersucht werden, wobei die Einflußgrößen (Faktoren) jeweils mehrere Ausprägungen - mindestens zwei - besitzen. Unterschieden werden müssen zwei Typen von Einflußgrößen: Bei "random" Faktoren können die erfaßten Ausprägungsstufen als Stichprobenelemente aufgefaßt werden, wie die Versuchspersonen, "fix" Faktoren haben in ihren Ausprägungen keinen Zufallscharakter, wie Adrenalinzusatz, Medikamente und Geschlecht. Außerdem muß zwischen voll kombinierten - jede Ausprägung eines Faktors ist mit allen Ausprägungen des anderen Faktors kombiniert - und hierarchischen Modellen unterschieden werden, bei denen jeweils nur eine Ausprägung eines Faktors mit einer Ausprägung eines anderen Faktors

kombiniert ist.

Entsprechend dem Versuchsplan wurde der Auswertung ein gemischtes Modell einer vierfachen, partiell hierarchischen Varianzanalyse zu Grunde gelegt. In dem Modell sind drei "fix" Faktoren ( 1 = Adrenalinzusatz, 2 = Medikamente, 3 = Geschlecht ) zu je zwei Ausprägungen mit einem "random" Faktor gemischt ( 4 = Versuchspersonen ), der 6 Ausprägungen besitzt und dem Faktor 3 untergeordnet ist.

Bei der varianzanalytischen Auswertung wird zunächst aus allen Einzelmeßwerten ein Gesamtmittelwert, sowie die Streuung um diesen Mittelwert berechnet. Wegen der additiven Eigenschaft der Varianz kann diese in Komponenten zerlegt werden, die der Wirkung der einzelnen Faktoren und ihrer gegenseitigen Beeinflussung (Wechselwirkung, Interaktion ) zugeordnet sind. Der Varianzanteil der Meßwerte, der nicht den Einflußgrößen des varianzanalytischen Modells zugeordnet werden kann, wird als Reststreuung bezeichnet und kann als Versuchsfehler angesehen werden. Zum Nachweis der Wirkung eines Faktors oder einer Wechselwirkung wird die zugehörige Varianzkomponente ( mittleres Abweichungsquadrat, MAQ ) im allgemeinen durch die Reststreuungskomponente dividiert. Dieser Quotient ist unter der Nullhypothese, d.h. der Annahme, daß die durch den Faktor bedingte Streuung größenordnungsmäßig nicht über den Versuchsfehler hinausgeht, F-verteilt mit sich aus dem Modell ergebenden Freiheitsgraden. Die Wirkung des Faktors ist statistisch signifikant bzw. auffällig, wenn der Quotient die nach Freiheitsgraden tabellierten 1%-

bzw. 5%-Schranken der F-Verteilung überschreitet. Die bei der Berechnung des korrekten F-Tests in Abhängigkeit vom varianzanalytischen Modell zu beachtenden Regeln wurden von DUDECK ( 12 ) zusammengestellt und sind bei der Auswertung berücksichtigt worden.

Wird zwischen zwei Faktoren eine Wechselwirkung statistisch nachgewiesen, so muß die Wirkung eines Faktors innerhalb der Ausprägungen des anderen Faktors untersucht werden. Eine signifikante Wechselwirkung Adrenalin-zusatz - Medikamente bedeutet zum Beispiel, daß der Unterschied der beiden Medikamente mit Adrenalinzusatz anders war als ohne. Um diese Unterschiede getrennt zu untersuchen, wurde bei signifikanter Wechselwirkung noch eine dreifache Varianzanalyse durchgeführt, bei der die Faktoren 1 und 2 des ursprünglichen Modells zu einem Faktor mit 4 Ausprägungen zusammengefaßt wurden. Innerhalb dieses Faktors wurden dann simultane Mittelwertsvergleiche nach TUKEY durchgeführt, die alle Zweiervergleiche unter den 4 Medikamentkombinationen gestatten. Mit dem TUKEY - Test werden zu den beobachteten Mittelwertsdifferenzen  $\bar{x}_i - \bar{x}_j$  Konfidenzintervalle berechnet, die bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  die wahre Mittelwertsdifferenz  $u_i - u_j$  enthalten ( 7 ).

$$(4) \quad \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - T_{\alpha} \leq \left| u_i - u_j \right| \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + T_{\alpha}$$

Liegt der Wert 0 nicht in einem solchen Intervall, so kann mit der Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  festgestellt werden, daß die beobachteten Mittelwerte sich voneinander

unterscheiden. T wird berechnet nach

$$(5) \quad T = \sqrt{\frac{\text{MAQ}}{n}} \cdot q(d, k, j)$$

hierbei ist

MAQ = Nenner des zugehörigen F - Tests

$j$  = Freiheitsgrade von MAQ

$n$  = Zahl der Fälle, aus denen ein  
Mittelwert berechnet wurde

$k$  = Zahl aller zu vergleichenden Mittelwerte

$q$  = studentisierter Extrembereich

- nach DOCUMENTA GEIGY ( 11 ) -

Die Ergebnisse des TUKEY - Tests können in einer Differenzmatrix dargestellt werden, in der die nachgewiesenen Unterschiede besonders gekennzeichnet sind.

# D. VERSUCHSERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die bei den einzelnen Versuchspersonen ermittelten Latenz-, Vollwirk- und Regressionszeiten für Hauttemperaturerhöhung, Ausfall der Motorik und Analgesie nach Blockade des N. ulnaris am Handgelenk sind für die verschiedenen Präparate in den Tabellen 1 bis 12 ( S. 38-49 ) wiedergegeben.

Daraus ergeben sich folgende Mittelwerte, die auf volle Minuten auf- bzw. abgerundet sind:

## HAUTTEMPERATURERHÖHUNG ( s. Abb. 6, S. 63 )

| Präparat                    | Latenzzeit | Vollwirkzeit<br>in Minuten | Regressionszeit |
|-----------------------------|------------|----------------------------|-----------------|
| Procain                     | 7          | 38                         | 9               |
| Procain mit<br>Adrenalin    | 7          | 203                        | 39              |
| Hoe 40 045                  | 6          | 79                         | 16              |
| Hoe 40 045<br>mit Adrenalin | 7          | 245                        | 24              |

## AUSFALL DER MOTORIK ( s. Abb. 7, S. 64 )

| Präparat                    | Latenzzeit | Vollwirkzeit<br>in Minuten | Regressionszeit |
|-----------------------------|------------|----------------------------|-----------------|
| Procain                     | 9          | 27                         | 10              |
| Procain mit<br>Adrenalin    | 15         | 142                        | 40              |
| Hoe 40 045                  | 10         | 59                         | 21              |
| Hoe 40 045<br>mit Adrenalin | 8          | 229                        | 24              |

ANALGESIE ( s. Abb. 8, S. 64 )

| Präparat                    | Latenzzeit | Vollwirkzeit<br>in Minuten | Regressionszeit |
|-----------------------------|------------|----------------------------|-----------------|
| Procain                     | 12         | 25                         | 11              |
| Procain mit<br>Adrenalin    | 13         | 154                        | 20              |
| Hoe 40 045                  | 9          | 62                         | 20              |
| Hoe 40 045<br>mit Adrenalin | 7          | 225                        | 17              |

Bei den Berechnungen der Mittelwerte und Standardabweichungen ergaben sich deutliche Varianzenunterschiede zwischen den Messungen zu den einzelnen Versuchsbedingungen. Größere Meßwerte waren mit einer größeren Streuung verbunden. Um eine Varianzhomogenisierung zu erreichen, wurden daher vor der varianzanalytischen Auswertung alle Einzelwerte logarithmiert ( 31, 27 ). Die varianzanalytische Auswertung hatte im einzelnen folgende Ergebnisse:

1. Erhöhung der Hauttemperatur:

Für die Latenzzeit ( Abb. 9, Tab. 13 ) ließen sich keine Unterschiede der Medikamente nachweisen, auch der Adrenalinzusatz beeinflusste die Meßergebnisse nicht.

Die Vollwirkzeit ( Abb. 10, Tab. 14 ) war für Hoe 40 045 signifikant länger als für Procain (  $p < 0,01$  ); ebenfalls war die Verlängerung durch Adrenalinzusatz nachweisbar (  $p < 0,01$  ).

Bei der Regressionszeit ( Abb. 11, Tab. 15 ) ließ sich

lediglich die Wirkung des Adrenalinzusatzes statistisch sichern (  $p < 0,01$  ), die Unterschiede zwischen den Medikamenten lagen noch im Zufallsbereich.

## 2. Ausfall der Motorik

Für die Latenzzeit ( Abb. 12, Tab. 16 ) ließ sich lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchspersonen nachweisen (  $p < 0,01$  ). Die Vollwirkzeit ( Abb. 13, Tab. 17 ) war für Hoe 40 045 signifikant länger als für Procain (  $p < 0,01$  ) bei gleichzeitig hochsignifikantem Adrenalineffekt. Für die Regressionszeit ( Abb. 14, Tab. 18 ) bestand eine auffällige Wechselwirkung zwischen Medikamenten und Adrenalinzusatz. Im TUKEY - Test ( Tab. 19 ) war die Verlängerung durch Adrenalin nur für Procain nachweisbar (  $p < 0,05$  ), die Unterschiede zwischen den Medikamenten lagen im Zufallsbereich.

## 3. Analgesie

In der Latenzzeit ( Abb. 15, Tab. 20 ) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Medikamenten und kein Adrenalineffekt.

Der Vergleich der Vollwirkzeit beider Medikamente ( Abb. 16, Tab. 21, 22 ) mußte wegen der signifikanten Wechselwirkung Medikamente - Adrenalinzusatz wiederum getrennt auf den Stufen mit und ohne Adrenalinzusatz erfolgen. Ohne Adrenalinzusatz war die Wirkung von Hoe 40 045 signifikant länger als die von Procain (  $p < 0,01$  ), mit Adrenalin war dieser

Unterschied nur auffällig (  $p < 0,05$  ), der Adrenalineffekt war für beide Medikamente hochsignifikant.

In der Regressionszeit ( Abb. 17, Tab. 23, 24 ) war der Adrenalineffekt nur für Procain nachweisbar (  $p < 0,05$  ), zwischen den Medikamenten bestanden ohne und mit Adrenalin keine überzufälligen Unterschiede.

E. DISKUSSION

BONICA ( 4, 5 ) fordert für die Beurteilung eines neuen Lokalanaesthetikums dessen Verhalten bezüglich Toxizität und anaesthetischen Eigenschaften im Vergleich zu Procain als Standardmedikament. Die anaesthetischen Eigenschaften beurteilt BONICA nach der Dauer des Wirkungseintritts, dem Vorhandensein oder Fehlen von Schmerzen während der Injektion, der minimalen, günstigsten Dosierung für eine ausreichende Analgesie im Verhältnis zur Toxizität und der Dauer der Analgesie ohne und mit Vasokonstriktorzusatz. Diese und die eingangs aufgeführten Anforderungen an Lokalanaesthetika ( 5, 8, 30, 39 ) erklären einerseits die große Menge bisher synthetisierter Substanzen dieser Art, andererseits den Anreiz für die pharmakologische Forschung, lokalanaesthetisch wirksame Verbindungen neuer Stoffgruppen auf ihre eventuellen Vorteile hin zu prüfen.

Hoe 40 045 ist ein neues Lokalanaesthetikum, das als Abkömmling der Thiophenreihe einer völlig andersartigen Stoffgruppe entstammt als bisher bekannte Lokalanaesthetika. Hinsichtlich seiner Toxizität und anderer pharmakologischer Eigenschaften erfüllt es die an ein Lokalanaesthetikum zu stellenden Anforderungen ( 38 ). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß es auch in der klinischen Anwendung hinsichtlich Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkungsreversibilität diesen Anforderungen gerecht wird.

Der Wirkungseintritt erfolgt im allgemeinen rascher als bei Procain, was sich jedoch statistisch nicht sichern ließ. Die Wirkungsdauer ohne und mit Adrenalinzusatz ist länger als die des Procain.

Die Wirkung ist voll reversibel, lokale Schädigungen wurden nicht beobachtet, die Injektion selbst war in keinem Falle schmerzhaft. Entsprechend der Methodik der Untersuchung kann über die Frage der minimalen und optimalen Dosierung ( 2 ) nichts ausgesagt werden, jedoch darf geschlossen werden, daß Hoe 40 045 im Hinblick auf Toxizitäts - Wirkungsrelation nicht schlechter als Procain ist.

Der Vergleich mit Wirkungszeiten anderer Lokalanaesthetika ist wegen der kleinen Absolutzahlen nicht gerechtfertigt, er muß direkten Vergleichen vorbehalten sein, bzw. kann erst nach Vorliegen eines größeren Zahlenmaterials gezogen werden. BRADE ( 6 ), KRÖMER ( 27 ), HÜTHWOHL ( 21 ) und NIEMER ( 36 ) geben bei Ulnarisblockaden am Handgelenk mit Mepivacain 1%-ig ohne Adrenalin die Vollwirkzeiten für die Analgesie mit 59 min, 83,5 min, 94 min bzw. 96 min an, die mittlere Wirkungszeit aus diesen vier Arbeiten beträgt also 83 Minuten. Hoe 40 045 2%-ig mit **62** min für die vollständige Analgesie dürfte demnach eine kürzere Wirkungszeit als Mepivacain haben. Die entsprechenden Werte für die Einschränkung der Motorik und die Dauer der Temperaturerhöhung sind in den zitierten Arbeiten ebenfalls länger bei Verwendung von Mepivacain als diejenigen bei Hoe 40 045 in der

vorliegenden Arbeit, wobei die Werte für Mepivacain zum Teil erhebliche Streuungen zwischen den einzelnen Autoren aufweisen. Anzumerken wäre hierzu noch, daß KRÖMER ( 27 ), die bei Mepivacain längere Wirkungszeiten ermittelte als sie in der vorliegenden Arbeit für Hoe 40 045 ermittelt werden konnten, mit Procain 1%-ig bei identischem Vorgehen längere Wirkungszeiten erhielt als in dieser Arbeit für 2%-iges Procain gemessen wurde. Dies zeigt, wie problematisch der Vergleich solcher Zahlen aus verschiedenen Arbeiten mit relativ kleinen Gesamtzahlen ist, auch wenn die Untersuchungstechnik praktisch identisch ist.

Die Beurteilung der Wirkungsdauer von Hoe 40 045 mit Adrenalinzusatz im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika ist wegen der verwendeten hohen AdrenalinKonzentration ( 1 : 50 000 ) nicht möglich. WINTHER ( 42 ) fand jedoch bei klinisch-experimentellen Untersuchungen an intakten Zähnen bei Elektrostimulation, daß Hoe 40 045 2%-ig mit Adrenalin 1 : 200 000 eine mindestens gleich lange Analgesiedauer hervorruft wie Mepivacain 3%-ig mit Adrenalin 1 : 200 000.

Die experimentellen Ergebnisse hinsichtlich der guten lokalen Verträglichkeit konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Allergische Reaktionen traten auch nach den versuchsbedingten Reinjektionen nicht auf.

Angesichts der Wirkungsdauer, des raschen Wirkungseintritts, der relativ geringen Toxizität, des Fehlens lokaler

Schädigungen sowie fehlender Methämoglobin-  
bildung erscheinen weitere klinische Prüfungen sinn-  
voll.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Wirkungszeiten des neuen Lokalanaesthetikums Hoe 40 045, dessen pharmakologische Eigenschaften von RIPPEL und MUSCHAWECK ( 38 ) untersucht wurden, mit denen von Procain verglichen. Mittels bilateraler Ulnarisblockaden am Handgelenk wurde die Wirkung auf vegetative, motorische und sensible Fasern geprüft.

Die Latenzzeiten schienen bei Hoe 40 045 etwas kürzer als bei Procain zu sein, dies ließ sich jedoch statistisch nicht sichern ( s. Tab. 1 - 12, S. 38 - 49 ).

Die Vollwirkzeiten waren sämtlich statistisch gesichert länger als bei Procain:

| Substanz                    | Temperatur-<br>erhöhung | Einschränkung<br>der Motorik | Analgesie |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
| Procain                     | 38 min                  | 27 min                       | 25 min    |
| Hoe 40 045                  | 79 min                  | 59 min                       | 62 min    |
| Procain mit<br>Adrenalin    | 203 min                 | 142 min                      | 154 min   |
| Hoe 40 045<br>mit Adrenalin | 245 min                 | 229 min                      | 225 min   |

Bei den Regressionszeiten waren keine unterschiedlichen Tendenzen feststellbar.

Die lokale Verträglichkeit ist gut, Allergien wurden nicht beobachtet, die nervenblockierende Wirkung von Hoe 40 045 ist voll reversibel.

Nach den bisherigen pharmakologischen und den hier vorliegenden klinisch-experimentellen Untersuchungen erfüllt Hoe 40 045 die an ein klinisch anwendbares Lokalanaesthetikum zu stellenden Anforderungen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADRIANI, J.:                   The pharmacology of anesthetic drugs.  
Thomas, Springfield, 107 ( 1967 )
2. ALBERT, J.;  
LÖFSTRÖM, B.:                   Bilateral ulnar nerve blocks for the  
evaluation of local anaesthetic agents.  
Acta anaesth. Scand. 5, 99-105 ( 1961 )
3. BECK, L.:                   Geburtshilfliche Anästhesie und Analgesie.  
Thieme, Stuttgart, 25 ( 1968 )
4. BONICA, J.J.:                The management of pain.  
Lea and Febiger, Philadelphia, 194 ( 1954 )
5. BONICA, J.J.:                Clinical investigation of local  
anesthetics.  
Anesthesiology 18, 110-125 (1957 )
6. BRADE, R.:                Vergleichende Untersuchungen über die  
Wirksamkeit von Mepivacain (Scandicain)  
und dem neuen Lokalanästhetikum  
Carbostesin (Marcain, Lac 43 ).  
Med. Diss. Mainz, 1966
7. BROWNLEE, K.A.:            Statistical theory and methodology in  
science and engineering.  
Wiley, New York - London 1961

8. BÜCHI, J. und  
PERLIA, X.: Entwicklung und Chemie der Lokal-  
anaesthetika.  
In: Killian, H.: Lokalanaesthesie und  
Lokalanaesthetika.  
2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 19-69 (1973)
9. DHUNER, K.-G. and  
LEWIS, D.H.: Effect of local anaesthetics and vaso-  
constrictors upon regional blood flow.  
Acta anaesth. Scand. ( Suppl.) 1965
10. DIEMATH, H.E.: Vasokonstrikitorisches Peptid als Zusatz  
für die Lokalanaesthesie.  
Ärztl. Praxis 20, 1200 ( 1968 )
11. DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen.  
6. Aufl. Basel, 1960
12. DUDECK, J.: Vereinfachte Regel zur Bestimmung  
des F-Tests bei partiell-hierarchischen  
Modellen der Varianzanalyse.  
Metrika, Vol. 17, 233-242 ( 1971 )
13. DUDECK, TH. : Der Einfluß von Ornithin - Vasopressin  
(POR 8 ) auf die Wirkungszeit des  
Mepivacains bei subcutaner Infiltration.  
Med. Diss. Mainz, 1967
14. FOLDES, F.F.: The choice of anesthesia: general or  
regional ?  
In: Crul, J.F.: Symposium on local and  
Conduction anaesthesia 1968.  
Thoban, Nijmegen, 41 ( 1970 )

15. FOLDES, F.F.: Auswahl des Anästhesieverfahrens:  
Allgemeine oder regionale Betäubung ?  
Anästhesiol. Inform. 11, 209 ( 1970 )
16. FOLDES, F.F.: Die allgemeine Therapie bei chirurgischen  
Patienten.  
Anaesthesist 20, 121 ( 1971 )
17. FREY, R.;v.LUTZKI,H.;Der heutige Stand der Lokalanaesthesie.  
NOLTE, H. und Enke, Stuttgart 1967  
PFEIFFER, H.:
18. GOEDDE, H.W.; Pseudocholinesterasen - Pharmakogenetik -  
DOENICKE, A.; Biochemie - Klinik.  
ALTLAND, K.: Springer, Verlin - Heidelberg - New York,  
3 ( 1967 )
19. GRAVENSTEIN, J.S.: Medikamente in der Anästhesie.  
In: Kuemmerle, H.P.; Garrett, E.R.;  
Spitzzy, K.H.: Klinische Pharmakologie und  
Pharmakotherapie.  
Urban und Schwarzenberg, München - Berlin -  
Wien, 332 ( 1971 )
20. HÜGIN, W.: Die Verträglichkeit von Octapressin mit  
verschiedenen Narkosen.  
Anaesth. 11, 185-187 ( 1962 )
21. HÜTHWOHL, B.: Beeinflussung der Wirkungszeit eines  
Lokalanaesthetikums durch Vasopressoren.  
Med. Diss. Mainz, 1969

22. JONG,DE, R.H.: Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia.  
Thomas, Springfield, 1970
23. KALTENBACH: Ein praktisches Algesiometer und seine klinische Erprobung.  
Ärztl. Wochenschr. 12, 327 ( 1957 )
24. KILLIAN, H.: Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika.  
1. Aufl. Thieme, Stuttgart 1959
25. KLINGENSTRÖM, P. and WESTERMARK, L.: Local Tissue Oxygen Tension after Adrenaline, Noradrenaline and Octapressin <sup>®</sup> in local Anaesthesia.  
Acta anaesth. Scand. 8, 261-266 ( 1964 )
26. KLINGENSTRÖM, P.; NYLEN, B. and WESTERMARK, L.: Experimental and Clinical Investigations of the Local Vasoconstrictive Effect of two New Derivatives of Pituitary Posterior Lobe Hormones.  
Plast. Reconstruct. surg. 39, 503-511  
( 1967 )
27. KRÖMER, B.: Untersuchungen über den Einfluß von Dextran 6 % ( Macrodex ) auf die Wirkungs-  
dauer verschiedener Lokalanaesthetika.  
Med. Diss. Mainz, 1969
28. KUSCHINSKY, G.; LÖLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.  
Thieme, Stuttgart, 1967

29. LANGENDORFF, O.: Pflügers Arch. 61, 219 (1895 )
30. LUND, P.C.; CRICK, J.C.: Current Concepts and Advantages of Local (Regional ) Anesthesia - an Appraisal.  
Prakt. Anästh. und Wiederbelebung 2, 363 ( 1967 )
31. MICHAELIS, J.: Pers. Mitteilung.
32. MØLLER, K.O.: Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie.  
Schwabe, Basel/Stuttgart, 1966
33. MOORE, D.C.: Complications of Regional Anesthesia:  
Etiology - Signs and Symptoms  
- Treatment.  
Thomas, Springfield, 1955
34. MOORE, D.C.: Regional Block. A Handbook for Use in the Clinical Practice of Medicine and Surgery.  
Thomas, Springfield, 44 (1971)
35. MUSCHAWECK, R.: Pers. Mitteilung
36. NIEMER, M.: Wirkungsverlängerung der Lokalanaesthesie durch Dextran 6 %.  
Med. Diss. Mainz, 1970

37. NOLTE, H.; Marcain<sup>®</sup> (Lac 43 ) - ein neues, lang-  
DUDECK, J.;BRADE,R. wirkendes Lokalanaestheticum.  
und BOLCH, H.: Anaesth. 15, 229 - 234 ( 1966 )
38. RIPPEL, R.; Pharmakologische Untersuchungen mit dem  
MUSCHAWECK, R.: neuen Lokalanaestheticum 40 045.  
Arzneimittelforsch., in Vorbereitung.
39. RITCHIE, J.M.; Local Anesthetics.  
COHEN, P.J.; In: Goodman, L.S. and Gilman, A.:  
DRIPPS, R.D.: The Pharmacological Basis of Therapeutics.  
Macmillan, New York ( 1965 )
40. SOBOTTA, J.; Atlas der Anatomie des Menschen, 3. Teil.  
BECHER, H.: Urban und Schwarzenberg, München - Berlin,  
89 - 90 ( 1962 )
41. STEWART, D.M. et al.: Effect of local anesthetics on the  
cardiovascular System of the dog.  
Anesthesiology, 24, 620 ( 1963 )
42. WINTHER, J.E.: Effectivity of a new local analgesic  
Hoe 40 045.  
Scand. J. dent. Res. 80, 272-278 ( 1972 )
43. WOOD-SMITH, F.G.; Drugs in Anaesthetic Practice.  
STEWART, H.C. and Butterworths, London ( 1968 )  
VICKERS, M.D.:

H. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Temperaturerhöhung

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 3          | 32           | 8               |
| II             | 1          | 27           | 6               |
| III            | 18         | 39           | 17              |
| IV             | 2          | 35           | 11              |
| V              | 3          | 39           | 25              |
| VI             | 18         | 55           | 6               |
| M I            | 5          | 28           | 3               |
| II             | 9          | 78           | 13              |
| III            | 3          | 33           | 2               |
| IV             | 6          | 46           | 4               |
| V              | 14         | 28           | 14              |
| VI             | 6          | 17           | 4               |
| arithm. Mittel | 7,33       | 38,08        | 9,41            |

Tab. 1 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade vegetativer Fasern des N. ulnaris mit Procaïn 2 %, bestimmt durch die Dauer der Temperaturerhöhung in Minuten.

M o t o r i k

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 5          | 22           | 10              |
| II             | 5          | 17           | 2               |
| III            | 23         | 34           | 17              |
| IV             | 10         | 14           | 11              |
| V              | 5          | 32           | 23              |
| VI             | 14         | 31           | 10              |
| M I            | 12         | 34           | 8               |
| II             | 12         | 64           | 11              |
| III            | 5          | 20           | 9               |
| IV             | 6          | 29           | 6               |
| V              | 2          | 13           | 12              |
| VI             | 7          | 15           | 2               |
| arith. Mittel  | 8,83       | 27,08        | 10,08           |

Tab. 2 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade motorischer Fasern des N. ulnaris mit Procaïn 2 %, bestimmt durch die Dauer der Kraftminderung in Minuten.

A n a l g e s i e

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 3          | 24           | 4               |
| II             | 3          | 19           | 2               |
| III            | 30         | 16           | 23              |
| IV             | 2          | 26           | 9               |
| V              | 17         | 20           | 21              |
| VI             | 18         | 27           | 10              |
| M I            | 18         | 28           | 11              |
| II             | 19         | 55           | 15              |
| III            | 3          | 27           | 2               |
| IV             | 16         | 15           | 6               |
| V              | 8          | 14           | 8               |
| VI             | 6          | 27           | 20              |
| arithm. Mittel | 11,91      | 24,83        | 10,91           |

Tab. 3      Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade sensibler Fasern des N. ulnaris mit Procaïn 2 %, bestimmt durch die Dauer der Analgesie in Minuten.

Temperaturerhöhung

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 15         | 208          | 43              |
| II             | 2          | 261          | 10              |
| III            | 10         | 194          | 7               |
| IV             | 4          | 173          | 19              |
| V              | 4          | 166          | 35              |
| VI             | 7          | 276          | 58              |
| M I            | 4          | 239          | 47              |
| II             | 4          | 264          | 33              |
| III            | 6          | 197          | 42              |
| IV             | 13         | 107          | 59              |
| V              | 9          | 180          | 84              |
| VI             | 8          | 166          | 36              |
| arithm. Mittel | 7,16       | 202,58       | 39,41           |

Tab. 4 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade vegetativer Fasern des N. ulnaris mit Procain 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Temperaturerhöhung in Minuten.

M o t o r i k

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 22         | 142          | 26              |
| II             | 4          | 170          | 66              |
| III            | 47         | 128          | 55              |
| IV             | 10         | 94           | 88              |
| V              | 10         | 115          | 33              |
| VI             | 9          | 217          | 32              |
| M I            | 11         | 180          | 42              |
| II             | 9          | 190          | 50              |
| III            | 6          | 135          | 21              |
| IV             | 32         | 40           | 27              |
| V              | 9          | 146          | 19              |
| VI             | 16         | 143          | 23              |
| arithm. Mittel | 15,41      | 141,66       | 40,16           |

Tab. 5 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade motorischer Fasern des N. ulnaris mit Procaïn 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Kraftminderung in Minuten.

A n a l g e s i e

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 26         | 138          | 30              |
| II             | 2          | 187          | 70              |
| III            | 19         | 168          | 30              |
| IV             | 4          | 128          | 45              |
| V              | 8          | 128          | 22              |
| VI             | 26         | 143          | 19              |
| M I            | 4          | 209          | 33              |
| II             | 2          | 227          | 16              |
| III            | 4          | 149          | 29              |
| IV             | 32         | 86           | 10              |
| V              | 11         | 133          | 22              |
| VI             | 14         | 150          | 12              |
| arithm. Mittel | 12,66      | 153,83       | 19,83           |

Tab. 6 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeit der Blockade sensibler Fasern des N. ulnaris mit Procaïn 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Analgesie in Minuten.

Temperaturerhöhung

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 4          | 64           | 20              |
| II             | 3          | 77           | 26              |
| III            | 31         | 35           | 16              |
| IV             | 3          | 103          | 8               |
| V              | 3          | 42           | 10              |
| VI             | 1          | 50           | 5               |
| M I            | 12         | 62           | 16              |
| II             | 2          | 146          | 9               |
| III            | 4          | 111          | 40              |
| IV             | 3          | 84           | 9               |
| V              | 2          | 107          | 4               |
| VI             | 4          | 70           | 34              |
| arithm. Mittel | 6,00       | 79,25        | 16,41           |

Tab. 7 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade vegetativer Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 %, bestimmt durch die Dauer der Temperaturerhöhung in Minuten.

M o t o r i k

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 14         | 46           | 16              |
| II             | 3          | 54           | 16              |
| III            | 31         | 30           | 31              |
| IV             | 3          | 84           | 23              |
| V              | 5          | 29           | 5               |
| VI             | 7          | 33           | 8               |
| M I            | 32         | 60           | 40              |
| II             | 7          | 101          | 16              |
| III            | 6          | 92           | 33              |
| IV             | 5          | 56           | 26              |
| V              | 2          | 58           | 16              |
| VI             | 1          | 64           | 19              |
| arithm. Mittel | 9,66       | 58,91        | 20,75           |

Tab. 8 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade motorischer Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 %, bestimmt durch die Dauer der Kraftminderung in Minuten.

A n a l g e s i e

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 10         | 52           | 16              |
| II             | 3          | 59           | 27              |
| III            | 29         | 27           | 34              |
| IV             | 3          | 84           | 29              |
| V              | 3          | 31           | 3               |
| VI             | 1          | 39           | 11              |
| M I            | 26         | 33           | 49              |
| II             | 2          | 132          | 23              |
| III            | 14         | 98           | 13              |
| IV             | 5          | 64           | 18              |
| V              | 4          | 61           | 9               |
| VI             | 2          | 65           | 13              |
| arithm. Mittel | 8,50       | 62,08        | 20,41           |

Tab. 9 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade sensibler Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 %, bestimmt durch die Dauer der Analgesie in Minuten.

Temperaturerhöhung

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 23         | 277          | 19              |
| II             | 1          | 254          | 14              |
| III            | 5          | 248          | 46              |
| IV             | 4          | 192          | 21              |
| V              | 3          | 226          | 19              |
| VI             | 11         | 245          | 33              |
| M I            | 12         | 222          | 10              |
| II             | 4          | 268          | 22              |
| III            | 3          | 320          | 24              |
| IV             | 7          | 253          | 21              |
| V              | 5          | 274          | 34              |
| VI             | 3          | 158          | 30              |
| arithm. Mittel | 6,75       | 244,75       | 24,41           |

Tab. 10 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade vegetativer Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Temperaturerhöhung in Minuten.

M o t o r i k

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 9          | 303          | 9               |
| II             | 1          | 245          | 0               |
| III            | 15         | 175          | 45              |
| IV             | 2          | 181          | 44              |
| V              | 5          | 224          | 24              |
| VI             | 13         | 243          | 22              |
| M I            | 17         | 197          | 16              |
| II             | 6          | 256          | 32              |
| III            | 7          | 316          | 16              |
| IV             | 11         | 215          | 47              |
| V              | 9          | 248          | 26              |
| VI             | 3          | 154          | 10              |
| arithm. Mittel | 8,16       | 228,91       | 24,25           |

Tab. 11 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade motorischer Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Kraftminderung in Minuten.

A n a l g e s i e

| Versuchsperson | Latenzzeit | Wirkungszeit | Regressionszeit |
|----------------|------------|--------------|-----------------|
| W I            | 9          | 291          | 12              |
| II             | 1          | 245          | 15              |
| III            | 7          | 198          | 36              |
| IV             | 2          | 202          | 13              |
| V              | 3          | 226          | 15              |
| VI             | 13         | 206          | 14              |
| M I            | 12         | 202          | 30              |
| II             | 4          | 268          | 22              |
| III            | 3          | 320          | 6               |
| IV             | 11         | 177          | 23              |
| V              | 13         | 248          | 16              |
| VI             | 1          | 162          | 6               |
| arithm. Mittel | 6,58       | 224,58       | 17,33           |

Tab. 12 Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Blockade sensibler Fasern des N. ulnaris mit Hoe 40 045 2 % mit Adrenalin 1 : 50 000, bestimmt durch die Dauer der Analgesie in Minuten.

| Einflußgröße |                 | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz |
|--------------|-----------------|----|--------|--------|------|-------------|
| 1            | Adrenalinzusatz | 1  | 0,1155 | 0,1155 | 1,17 | n.s.        |
| 2            | Medikamente     | 1  | 0,1669 | 0,1669 | 1,91 | n.s.        |
| 3            | Geschlecht      | 1  | 0,0369 | 0,0369 | 0,15 | n.s.        |
| 4(3)         | Personen        | 10 | 2,4284 | 0,2484 | 2,43 | n.s.        |
| 12           |                 | 1  | 0,0073 | 0,0073 | 0,07 | n.s.        |
| 13           |                 | 1  | 0,0048 | 0,0048 | 0,05 | n.s.        |
| 14(3)        |                 | 10 | 0,9878 | 0,0988 | 0,99 | n.s.        |
| 23           |                 | 1  | 0,0573 | 0,0573 | 0,66 | n.s.        |
| 24(3)        |                 | 10 | 0,8735 | 0,0873 | 0,87 | n.s.        |
| 123          |                 | 1  | 0,0133 | 0,0133 | 0,13 | n.s.        |
| Rest         |                 | 10 | 0,9994 | 0,0999 |      | n.s.        |
| Total        |                 | 47 | 5,6911 |        |      |             |

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat

Tab. 13 Varianzanalyse für Temperaturerhöhung, Latenzzeit

| Einflußgröße      | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz |
|-------------------|----|--------|--------|------|-------------|
| 1 Adrenalinzusatz | 1  | 4,7719 | 4,7719 | 317  | $P < 0,01$  |
| 2 Medikamente     | 1  | 0,4877 | 0,4877 | 37,6 | $P < 0,01$  |
| 3 Geschlecht      | 1  | 0,0118 | 0,0118 | 0,37 | n.s.        |
| 4(3) Personen     | 10 | 0,3190 | 0,0319 | 1,97 | n.s.        |
| 12                | 1  | 0,1524 | 0,1524 | 4,78 | n.s.        |
| 13                | 1  | 0,0350 | 0,0350 | 2,32 | n.s.        |
| 14(3)             | 10 | 0,1505 | 0,0150 | 0,47 | n.s.        |
| 23                | 1  | 0,0680 | 0,0680 | 5,24 | $P < 0,05$  |
| 24(3)             | 10 | 0,1297 | 0,0130 | 0,41 | n.s.        |
| 123               | 1  | 0,0734 | 0,0234 | 1,44 | n.s.        |
| Rest              | 10 | 0,1623 | 0,0162 |      |             |
| Total             | 47 | 6,3117 |        |      |             |

Tab. 14 Varianzanalyse für Temperaturerhöhung, Wirkungsdauer

| Einflußgröße |                 | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz |
|--------------|-----------------|----|--------|--------|------|-------------|
| 1            | Adrenalinzusatz | 1  | 2,3624 | 2,3624 | 32,9 | $P < 0,01$  |
| 2            | Medikamente     | 1  | 0,0266 | 0,0266 | 0,23 | n.s.        |
| 3            | Geschlecht      | 1  | 0,0017 | 0,0017 | 0,06 | n.s.        |
| 4(3)         | Personen        | 10 | 0,2734 | 0,0273 | 0,27 | n.s.        |
| 12           |                 | 1  | 0,4938 | 0,4938 | 4,87 | n.s.        |
| 13           |                 | 1  | 0,2419 | 0,2419 | 0,34 | n.s.        |
| 14(3)        |                 | 10 | 0,7172 | 0,0717 | 0,71 | n.s.        |
| 23           |                 | 1  | 0,0001 | 0,0001 | 0,00 | n.s.        |
| 24(3)        |                 | 10 | 1,1334 | 0,1133 | 1,12 | n.s.        |
| 123          |                 | 1  | 0,3973 | 0,3973 | 3,92 | n.s.        |
| Rest         |                 | 10 | 1,0142 | 0,1014 |      |             |
| Total        |                 | 47 | 6,6620 |        |      |             |

Tab. 15 Varianzanalyse für Temperaturerhöhung, Regressionszeit

| Einflußgröße      | FG | SAQ    | MAQ    | F     | Signifikanz |
|-------------------|----|--------|--------|-------|-------------|
| 1 Adrenalinzusatz | 1  | 0,1786 | 0,1786 | 2,37  | n.s.        |
| 2 Medikamente     | 1  | 0,4331 | 0,4331 | 4,40  | n.s.        |
| 3 Geschlecht      | 1  | 0,0162 | 0,0162 | 0,05  | n.s.        |
| 4(3) Personen     | 10 | 3,3436 | 0,3344 | 11,34 | $P < 0,01$  |
| 12                | 1  | 0,1117 | 0,1117 | 0,33  | n.s.        |
| 13                | 1  | 0,1609 | 0,1609 | 2,14  | n.s.        |
| 14(3)             | 10 | 0,7520 | 0,0757 | 2,55  | n.s.        |
| 23                | 1  | 0,0222 | 0,0222 | 0,23  | n.s.        |
| 24(3)             | 10 | 0,9833 | 0,0983 | 3,34  | $P < 0,05$  |
| 123               | 1  | 0,0408 | 0,0408 | 1,38  | n.s.        |
| Rest              | 10 | 0,2948 | 0,0295 |       |             |
| Total             | 47 | 6,3372 |        |       |             |

Tab. 16 Varianzanalyse für Motorik, Latenzzeit

| Einflußgröße |                 | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz |
|--------------|-----------------|----|--------|--------|------|-------------|
| 1            | Adrenalinzusatz | 1  | 5,4512 | 5,4612 | 258  | $P < 0,01$  |
| 2            | Medikamente     | 1  | 1,0153 | 1,0153 | 30,5 | $P < 0,01$  |
| 3            | Geschlecht      | 1  | 0,0283 | 0,0283 | 0,83 | n.s.        |
| 4(3)         | Personen        | 10 | 0,3428 | 0,0343 | 1,20 | n.s.        |
| 12           |                 | 1  | 0,0424 | 0,0424 | 1,24 | n.s.        |
| 13           |                 | 1  | 0,0599 | 0,0599 | 2,83 | n.s.        |
| 14(3)        |                 | 10 | 0,2117 | 0,0212 | 0,74 | n.s.        |
| 23           |                 | 1  | 0,0424 | 0,0424 | 1,28 | n.s.        |
| 24(3)        |                 | 10 | 0,3324 | 0,0332 | 1,16 | n.s.        |
| 123          |                 | 1  | 0,0154 | 0,0154 | 0,54 | n.s.        |
| Rest         |                 | 10 | 0,2857 | 0,0286 |      | n.s.        |
| Total        |                 | 47 | 7,8373 |        |      |             |

Tab. 17 Varianzanalyse für Motorik, Wirkungsdauer

| Einflußgröße      | FG | SAQ    | MAQ    | F     | Signifikanz  |
|-------------------|----|--------|--------|-------|--------------|
| 1 Adrenalinzusatz | 1  | 1,1893 | 1,1893 | 33,65 | $P < 0,01$ + |
| 2 Medikamente     | 1  | 0,0035 | 0,0035 | 0,10  | n.s.         |
| 3 Geschlecht      | 1  | 0,0017 | 0,0017 | 0,01  | n.s.         |
| 4(3) Personen     | 10 | 1,6967 | 0,1697 | 0,92  | n.s.         |
| 12                | 1  | 1,2609 | 1,2609 | 6,82  | $P < 0,05$   |
| 13                | 1  | 0,0097 | 0,0097 | 0,27  | n.s.         |
| 14(3)             | 10 | 0,3534 | 0,0353 | 0,19  | n.s.         |
| 23                | 1  | 0,4201 | 0,4201 | 11,6  | $P < 0,01$   |
| 24(3)             | 10 | 0,3618 | 0,0362 | 0,20  | n.s.         |
| 123               | 1  | 0,0000 | 0,0000 | 0,00  | n.s.         |
| Rest              | 10 | 1,8481 | 0,1848 |       |              |
| Total             | 47 | 7,1450 |        |       |              |

+ Weil zwischen Faktor 1 und 2 eine auffällige Wechselwirkung besteht, kann dieser F-Test nicht zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse verwendet werden ( vgl. Text und Tab. 7 ).

Tab. 18 Varianzanalyse für Motorik, Regressionszeit

| Med. Kombination       | $\bar{x}$ | Mittelwertdifferenzen |        |        |   |
|------------------------|-----------|-----------------------|--------|--------|---|
|                        |           | 1                     | 2      | 3      | 4 |
| Procain ohne Adrenalin | 0,9160    | -                     |        |        |   |
| Hoe 40 045 ohne "      | 1,2572    | 0,3412                | -      |        |   |
| Procain mit Adrenalin  | 1,5549    | 0,6390 ++             | 0,2978 | -      |   |
| Hoe 40 045 mit "       | 1,2478    | 0,3319                | 0,0093 | 0,3071 | - |

++ Statistisch signifikanter Unterschied

Konfidenzintervall:

$$1 - \alpha = 0,99: \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - 0,4690 \leq \mu_i - \mu_j \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + 0,4690$$

Tab. 19 Mittelwertvergleiche nach TUKEY im Anschluß an eine dreifache Varianzanalyse für die motorische Wirkung, Regressionszeit

| Einflußgröße      | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz |
|-------------------|----|--------|--------|------|-------------|
| 1 Adrenalinzusatz | 1  | 0,0026 | 0,0026 | 0,02 | n.s.        |
| 2 Medikamente     | 1  | 0,7164 | 0,7164 | 4,74 | n.s.        |
| 3 Geschlecht      | 1  | 0,0278 | 0,0278 | 0,07 | n.s.        |
| 4(3) Personen     | 10 | 3,7574 | 0,3757 | 2,86 | n.s.        |
| 12                | 1  | 0,0026 | 0,0026 | 0,01 | n.s.        |
| 13                | 1  | 0,0376 | 0,0376 | 0,25 | n.s.        |
| 14(3)             | 10 | 1,5113 | 0,1511 | 1,15 | n.s.        |
| 23                | 1  | 0,0316 | 0,0316 | 0,21 | n.s.        |
| 24(3)             | 10 | 1,4793 | 0,1479 | 1,13 | n.s.        |
| 123               | 1  | 0,0436 | 0,0436 | 0,33 | n.s.        |
| Rest              | 10 | 1,3123 | 0,1312 |      |             |
| Total             | 47 | 8,9226 |        |      |             |

Tab. 20 Varianzanalyse für Analgesie, Latenzzeit

| Einflußgröße      | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz  |
|-------------------|----|--------|--------|------|--------------|
| 1 Adrenalinzusatz | 1  | 5,9937 | 5,9937 | 316  | $P < 0,01^+$ |
| 2 Medikamente     | 1  | 0,9352 | 0,9352 | 46,3 | $P < 0,01^+$ |
| 3 Geschlecht      | 1  | 0,0479 | 0,0479 | 1,11 | n.s.         |
| 4(3) Personen     | 10 | 0,4302 | 0,0430 | 8,06 | $P < 0,01$   |
| 12                | 1  | 0,1254 | 0,1254 | 23,5 | $P < 0,01$   |
| 13                | 1  | 0,0424 | 0,0424 | 2,23 | n.s.         |
| 14(3)             | 10 | 0,1899 | 0,0190 | 3,56 | $P < 0,05$   |
| 23                | 1  | 0,0850 | 0,0850 | 0,42 | n.s.         |
| 24(3)             | 10 | 0,2019 | 0,0202 | 3,78 | $P < 0,05$   |
| 123               | 1  | 0,0153 | 0,0153 | 2,87 | n.s.         |
| Rest              | 10 | 0,0534 | 0,0053 |      |              |
| Total             | 47 | 8,0438 |        |      |              |

<sup>+</sup>Weil zwischen Faktor 1 und 2 eine auffällige Wechselwirkung besteht, kann dieser F-Test nicht zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse verwendet werden ( vgl. Text und Tab. 10 ).

Tab. 21 Varianzanalyse für Analgesie, Wirkungsdauer

| Med. Kombination       | $\bar{x}$ | Mittelwertdifferenzen |                      |                     |   |
|------------------------|-----------|-----------------------|----------------------|---------------------|---|
|                        |           | 1                     | 2                    | 3                   | 4 |
| Procain ohne Adrenalin | 1,3652    | -                     |                      |                     |   |
| Hoe 40 045 ohne "      | 1,7466    | 0,3814 <sup>++</sup>  | -                    |                     |   |
| Procain mit Adrenalin  | 2,1742    | 0,8090 <sup>++</sup>  | 0,2476 <sup>++</sup> | -                   |   |
| Hoe 40 045 mit "       | 2,3511    | 0,9859 <sup>++</sup>  | 0,6045 <sup>++</sup> | 0,1769 <sup>+</sup> | - |

+ auffällige Differenz

++ signifikante Differenz

Konfidenzintervalle:

$$1 - \alpha = 0,95 : \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - 0,1719 \leq \mu_i - \mu_j \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + 0,1719$$

$$1 - \alpha = 0,99 : \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - 0,2179 \leq \mu_i - \mu_j \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + 0,2179$$

Tab. 22 Mittelwertvergleiche nach TUKEY im Anschluß an eine dreifache

Varianzanalyse für Analgesie, Wirkungsdauer

| Einflußgröße |                 | FG | SAQ    | MAQ    | F    | Signifikanz  |
|--------------|-----------------|----|--------|--------|------|--------------|
| 1            | Adrenalinzusatz | 1  | 0,5369 | 0,5369 | 9,46 | $P < 0,05$ + |
| 2            | Medikamente     | 1  | 0,0204 | 0,0204 | 0,31 | n.s.         |
| 3            | Geschlecht      | 1  | 0,0384 | 0,0384 | 0,34 | n.s.         |
| 4(3)         | Personen        | 10 | 1,1174 | 0,1117 | 0,80 | n.s.         |
| 12           |                 | 1  | 0,7431 | 0,7431 | 5,34 | $P < 0,05$   |
| 13           |                 | 1  | 0,0997 | 0,0997 | 1,76 | n.s.         |
| 14(3)        |                 | 10 | 0,5673 | 0,0567 | 0,41 | n.s.         |
| 23           |                 | 1  | 0,0426 | 0,0426 | 0,64 | n.s.         |
| 24(3)        |                 | 10 | 0,6653 | 0,0665 | 0,48 | n.s.         |
| 123          |                 | 1  | 0,0166 | 0,0166 | 0,12 | n.s.         |
| Rest         |                 | 10 | 1,3912 | 0,1391 |      |              |
| Total        |                 | 47 | 5,2387 |        |      |              |

+ Weil zwischen Faktor 1 und 2 eine auffällige Wechselwirkung besteht, kann dieser F-Test nicht zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse verwendet werden (vgl. Text und Tab. 12 ).

Tab. 23 Varianzanalyse für Analgesie, Regressionszeit

| Med. Kombination       | $\bar{x}$ |          |        |        |   |
|------------------------|-----------|----------|--------|--------|---|
|                        |           | 1        | 2      | 3      | 4 |
| Procain ohne Adrenalin | 0,9297    | -        |        |        |   |
| Hoe 40 045 ohne "      | 1,2198    | 0,2901   | -      |        |   |
| Procain mit Adrenalin  | 1,3900    | 0,4603 + | 0,1702 | -      |   |
| Hoe 40 045 mit "       | 1,1825    | 0,2528   | 0,0373 | 0,2075 | - |

+ Auffällige Differenz

Konfidenzintervalle:

$$1 - \alpha = 0,95 : \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - 0,3888 \leq \mu_i - \mu_j \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + 0,3888$$

$$1 - \alpha = 0,99 : \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - 0,4929 \leq \mu_i - \mu_j \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + 0,4929$$

Tab. 24 Mittelwertvergleiche nach TUKEY im Anschluß an eine dreifache

Varianzanalyse für Analgesie, Regressionszeit

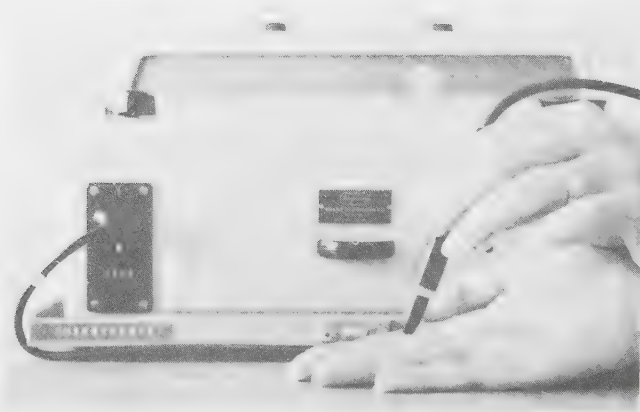


Abb. 3 : Temperaturmessung

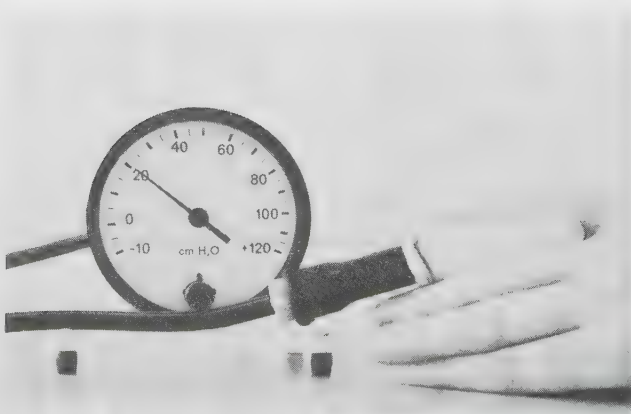


Abb. 4 : Messung der Motorik



Abb. 5 : Analgesiemessung

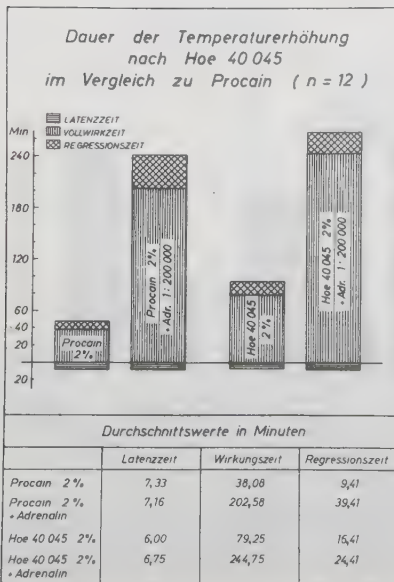


Abb. 6 : Dauer der Temperaturerhöhung nach Hoe 40 045

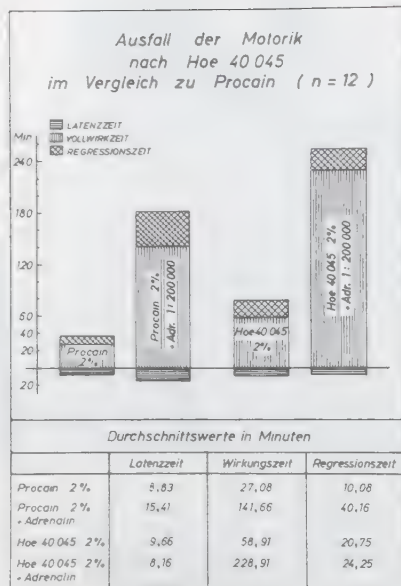


Abb. 7 : Ausfall der Motorik nach Hoe 40 045

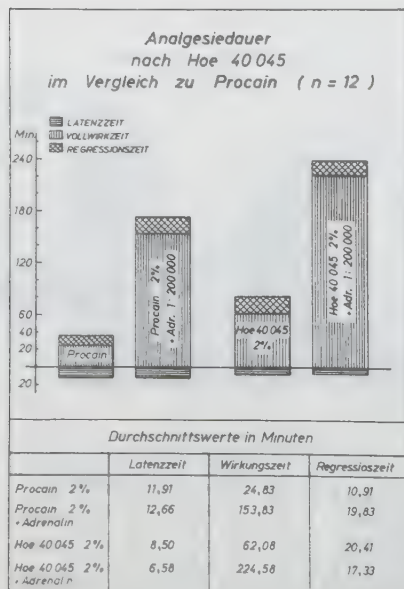
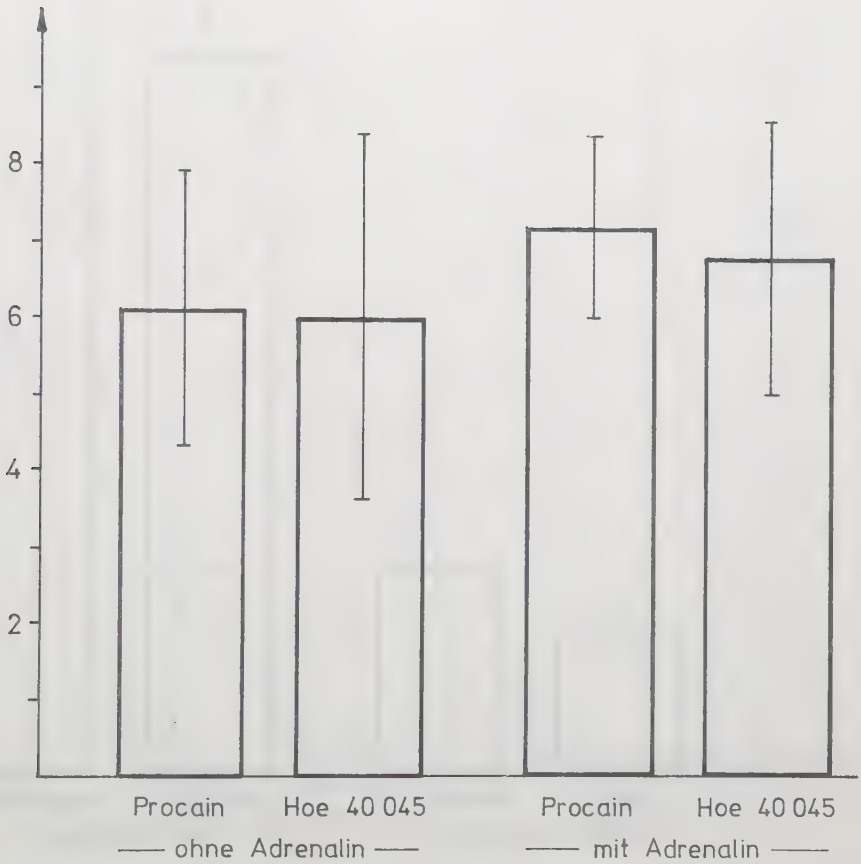


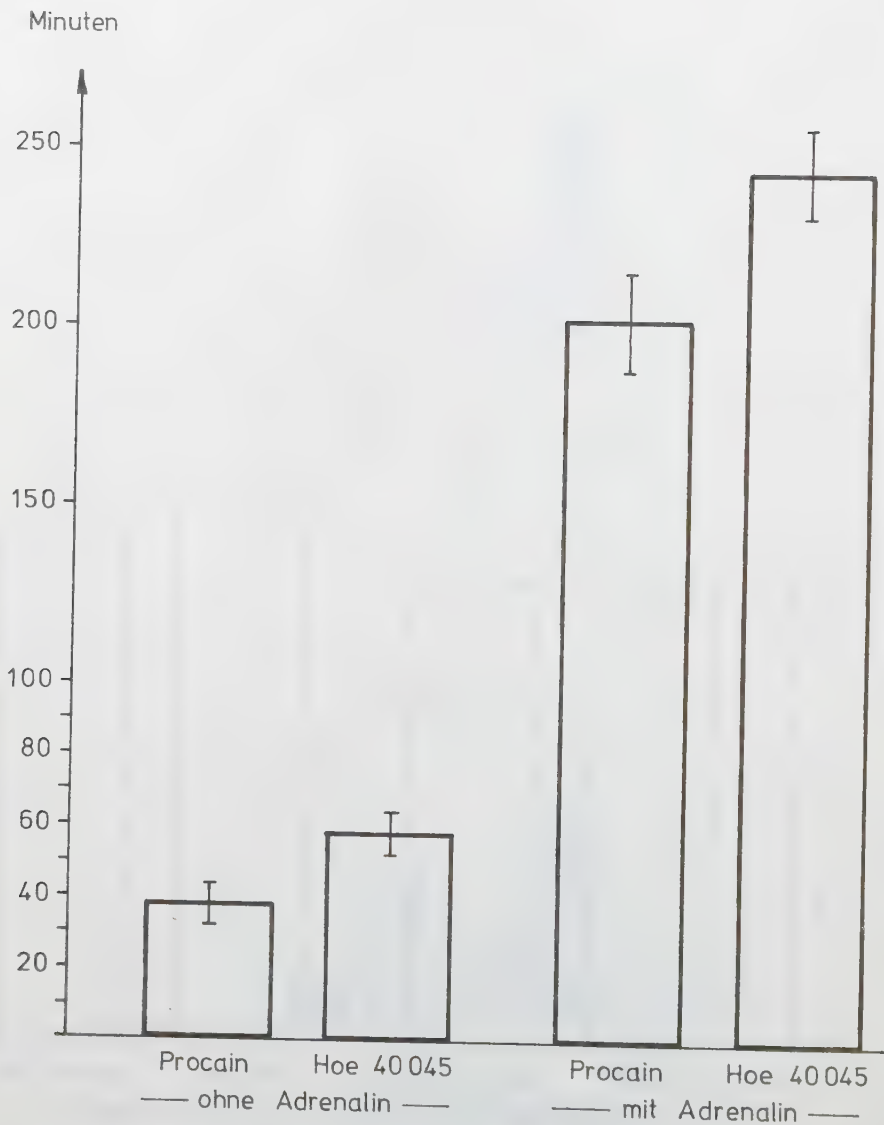
Abb. 8 : Analgesiedauer nach Hoe 40 045

Minuten



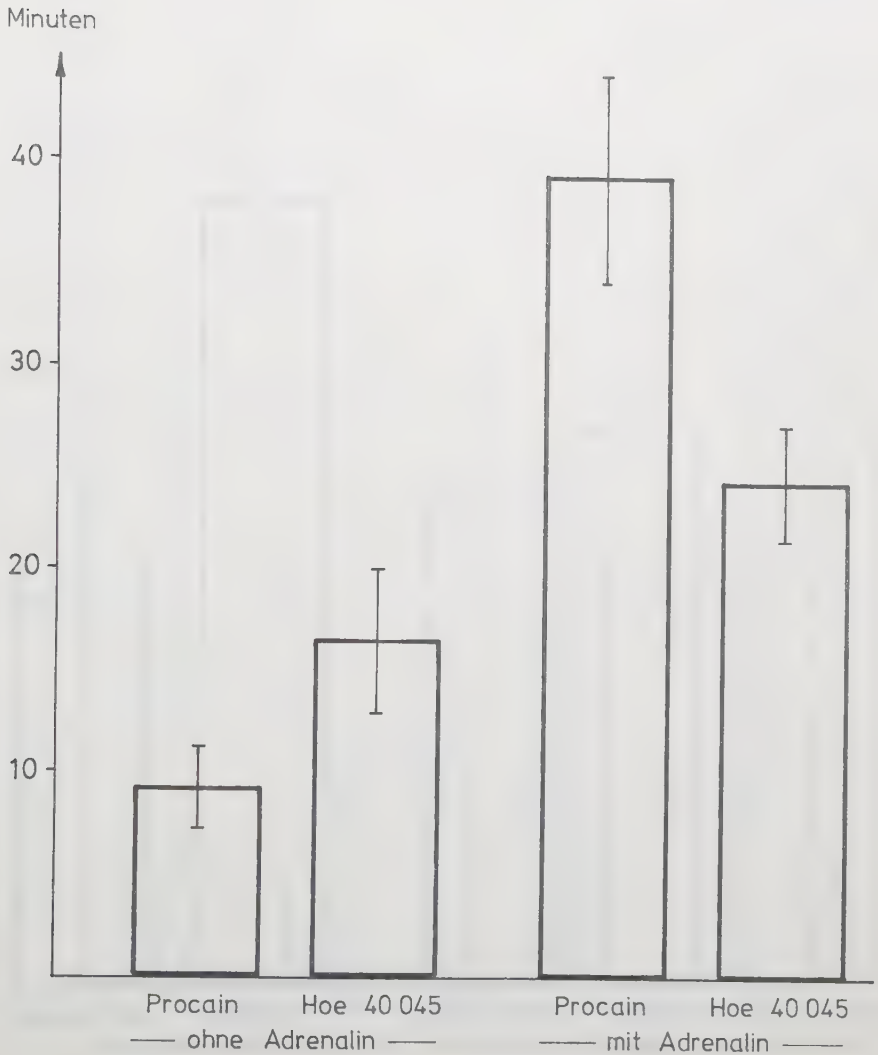
Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Temperaturerhöhungen, Latenzzeit

Abb. 9



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Temperaturerhöhungen, Wirkungsdauer

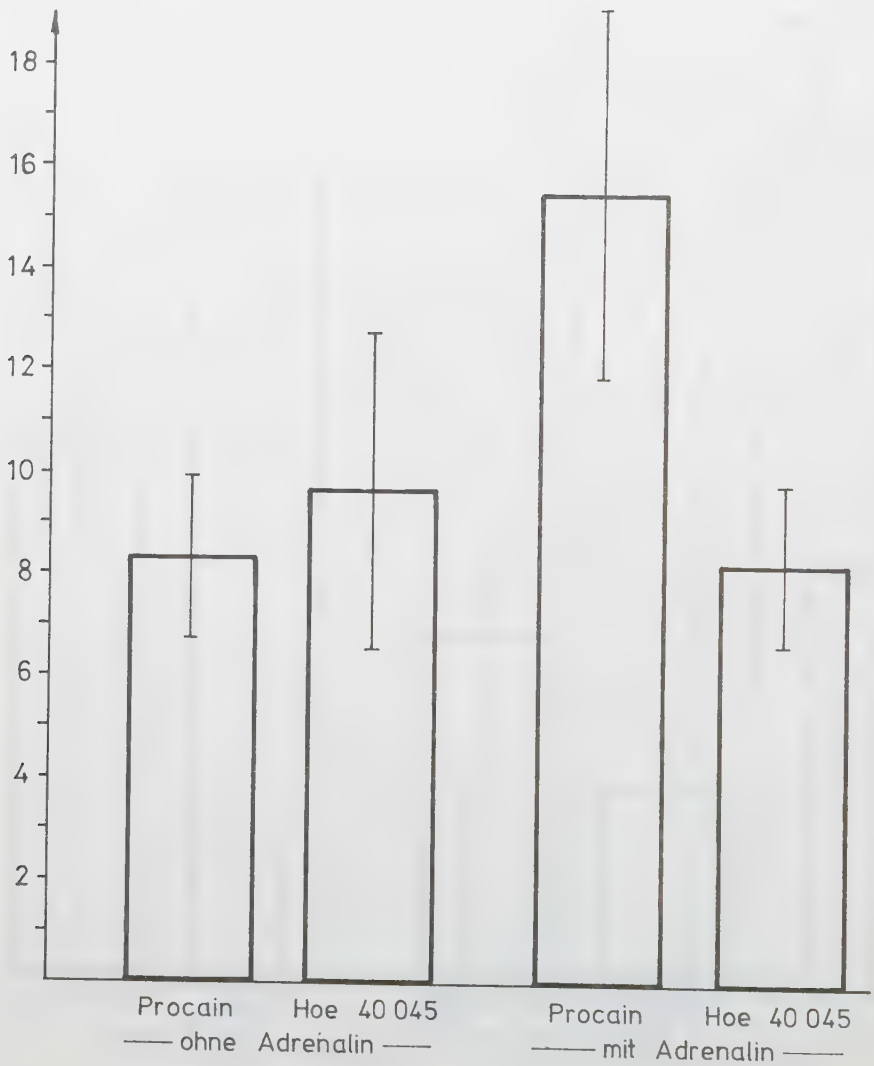
Abb. 10



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Temperaturerhöhungen, Regressionszeit

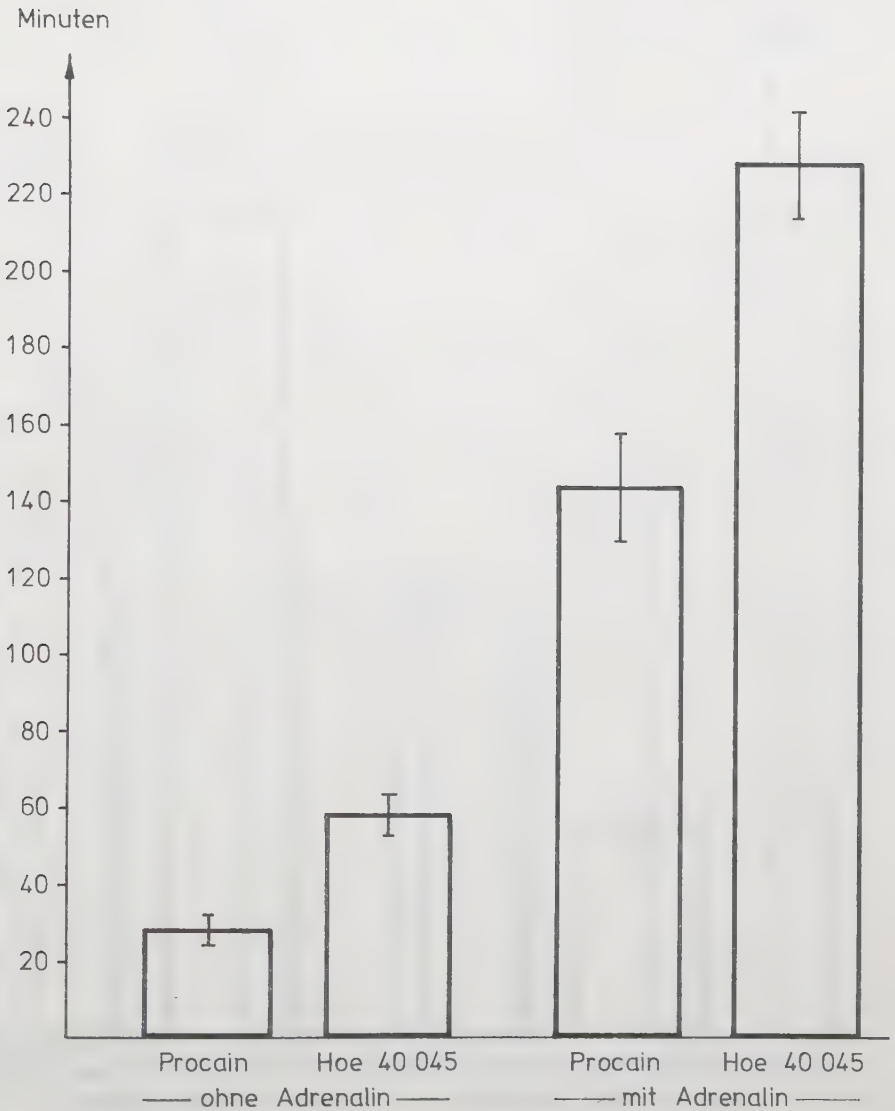
Abb. 11

Minuten



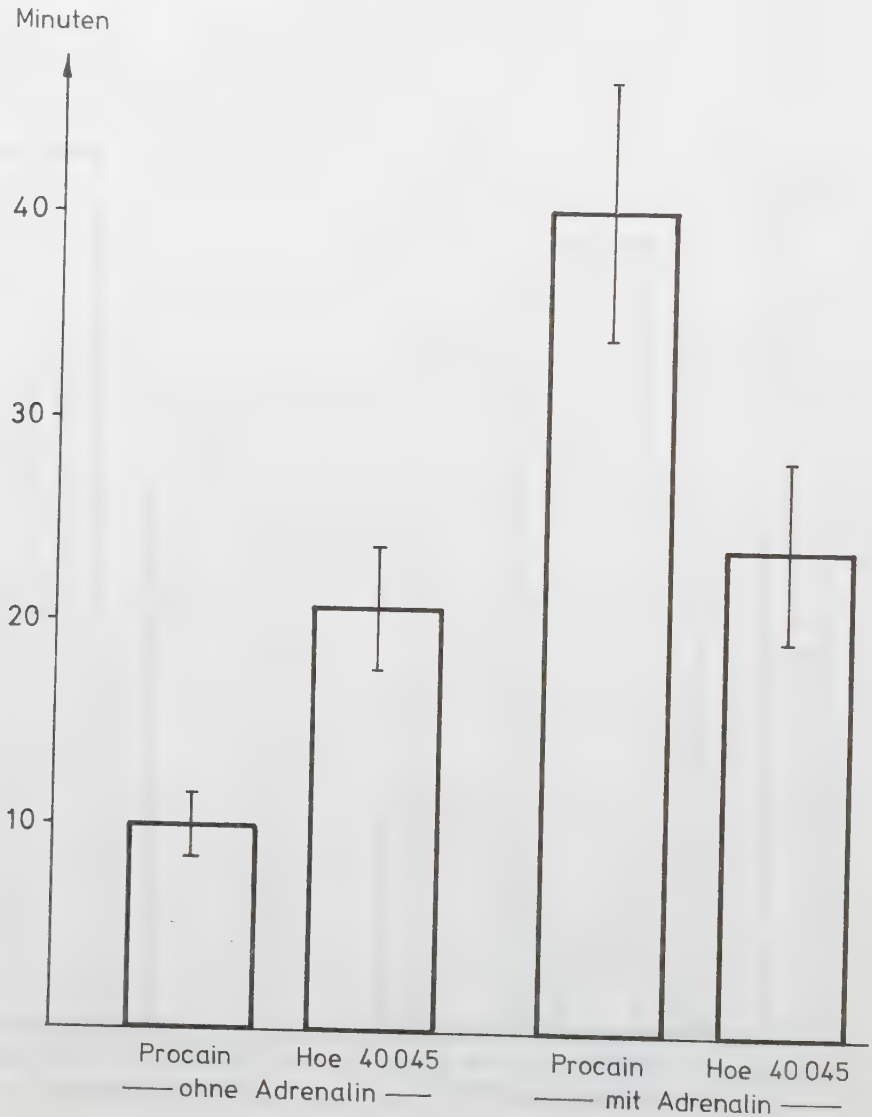
Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Motorik, Latenzzeit

Abb. 12



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Motorik, Wirkungsdauer

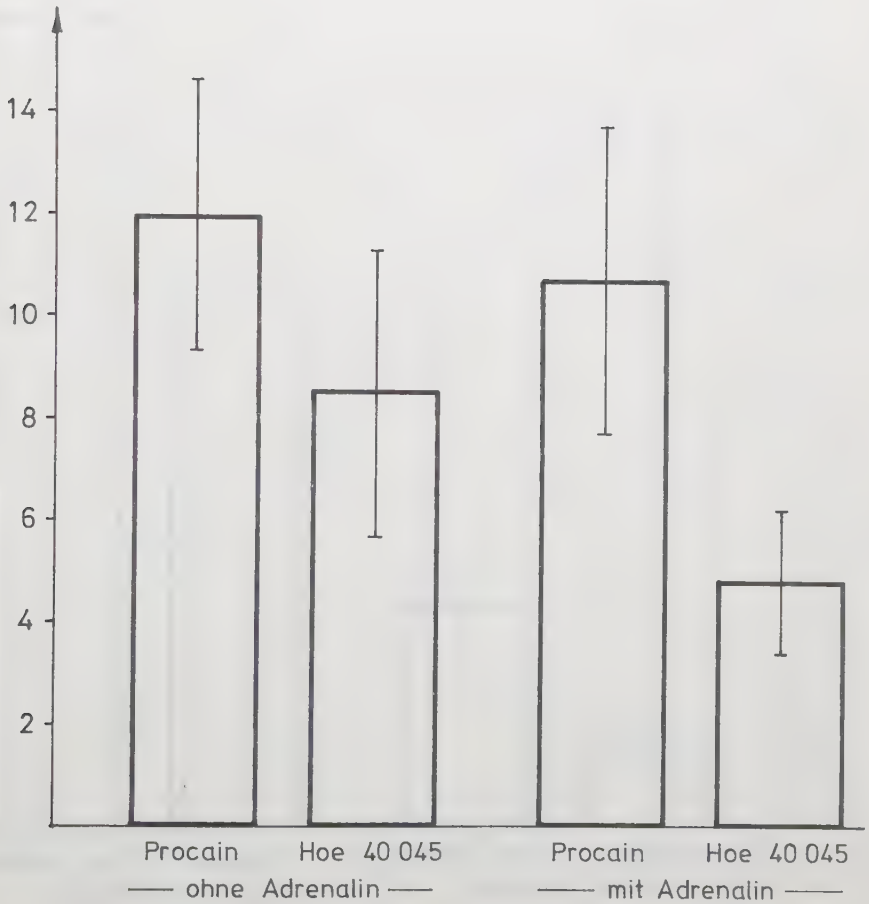
Abb. 13



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Motorik, Regressionszeit

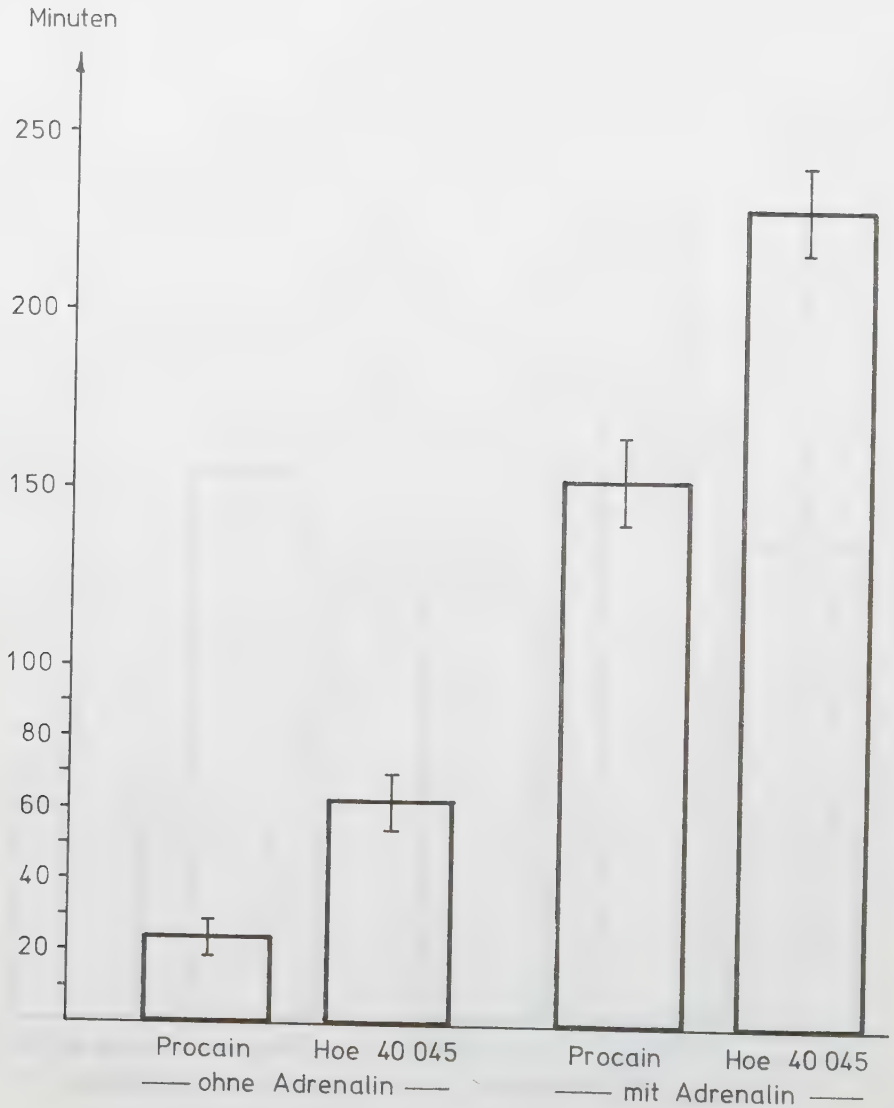
Abb. 14

Minuten



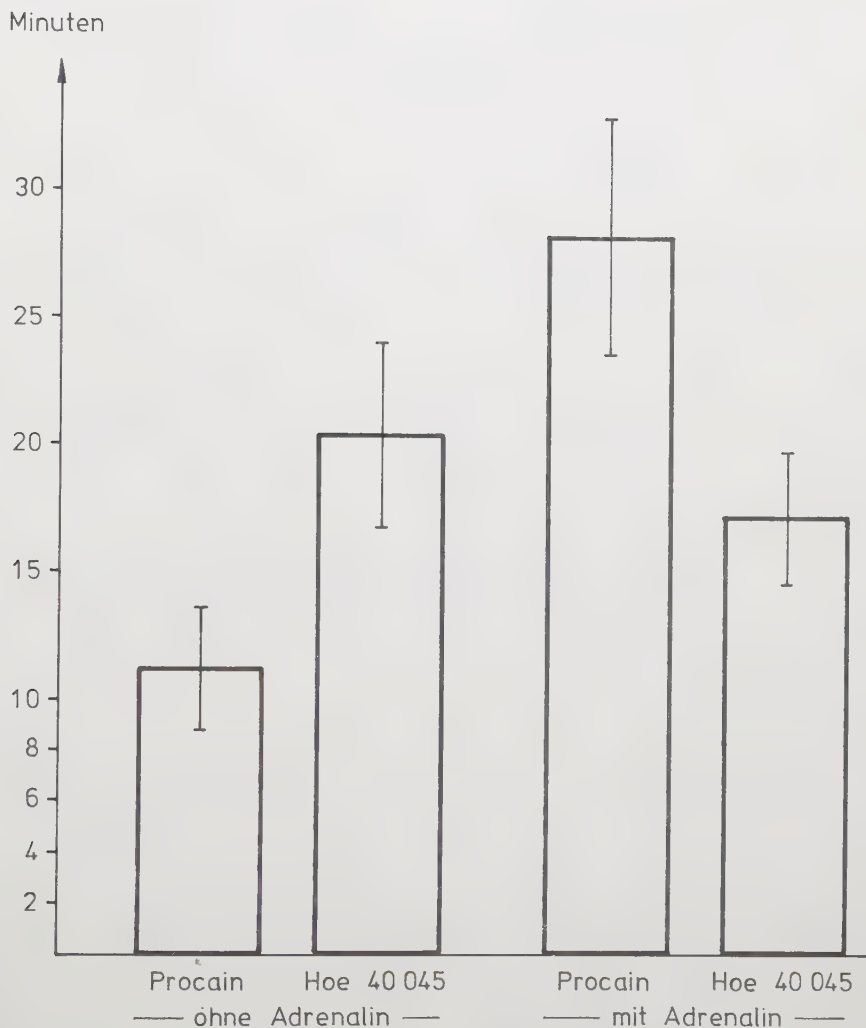
Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Motorik, Latenzzeit

Abb. 15



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Analgesie, Wirkungsdauer

Abb. 16



Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte  
für die Analgesie, Regressionszeit

Abb. 17



Ich bin Herrn Prof. Dr. Nolte zu außerordentlichem Dank für die bereitwillige und geduldige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit verpflichtet.

Herrn Dr. R. Muschaweck von der pharmakologischen Forschung der Farbwerke Hoechst danke ich für die ausführliche Unterrichtung über die Pharmakologie von Hoe 40 045.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Koller für die Beratung bei der Versuchsplanung und Herrn Prof. Dr. Michaelis für die Hilfe in allen Fragen der Statistik.

Darüberhinaus möchte ich Frau Dr. E. Rahmer von den Farbwerken Hoechst für die Überlassung der Versuchsmuster danken.



## LEBENS LAUF

Am 18. 11. 1938 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Horst Roßocha und seiner Ehefrau Gerda, geb. Nath in Hohenstein / Opr. geboren.

Nach der Flucht aus Ostpreußen wurde ich in der Volksschule in Reinsen bei Stadthagen eingeschult. Von 1950 - 1958 besuchte ich das Gymnasium in 496 Stadthagen. Nach bestandenem Abitur studierte ich von 1958 - 1964 Medizin an der Universität Göttingen, die Ärztliche Prüfung legte ich am 3. 12. 1964 ab.

Nach der Medizinalassistentenzeit an den Kreiskrankenhäusern Alfeld / Leine und Stadthagen erhielt ich die Bestallung als Arzt am 14. 3. 1967. Im Anschluß daran war ich bis zum 31. 3. 1968 als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Stadthagen beschäftigt. Vom 1. 4. 1968 bis zum 31. 3. 1969 leistete ich meinen Wehrdienst ab, am 27. 3. 1969 wurde ich zum Stabsarzt d. R. ernannt.

Vom 1. 4. 1969 bis zum 30. 4. 1972 war ich als Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie des Zweckverbandes Stadt- und Kreiskrankenhaus 495 Minden, wo ich nach bestandener institutsinterner Facharztprüfung am 15. 12. 1971 in den letzten 4 Monaten im Oberarztdienst eingesetzt war. Vom 1. 5. 1972 bis 30. 4. 1973 war ich als Oberarzt

der Anaesthesieabteilung des Kreiskrankenhauses  
317 Gifhorn beschäftigt. Am 26. 2. 1973 erhielt ich  
die Anerkennung als Facharzt für Anaesthesie. Seit  
dem 1. 5. 1973 bin ich als Anaesthesist am Vinzenzkranken-  
haus 3 Hannover-Kirchrode tätig.

Ich bin seit 1966 mit der landwirtschaftlich- und  
medizinisch-technischen Assistentin Rita Neufeldt ver-  
heiratet, wir haben zwei Kinder.







